

(19) REPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 708 002

(21) N° d'enregistrement national : 93 09114

(51) Int Cl⁶ : C 25 B 3/12 , A 61 K 31/28 , B 01 J 31/22

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 23.07.93.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 27.01.95 Bulletin 95/04.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(71) Demandeur(s) : ASSOUN Christian, Daniel — FR,
JOLINON Monique — FR et JOLINON David-
Emmanuel — FR.

(72) Inventeur(s) : Assoun Christian, Daniel.

(73) Titulaire(s) :

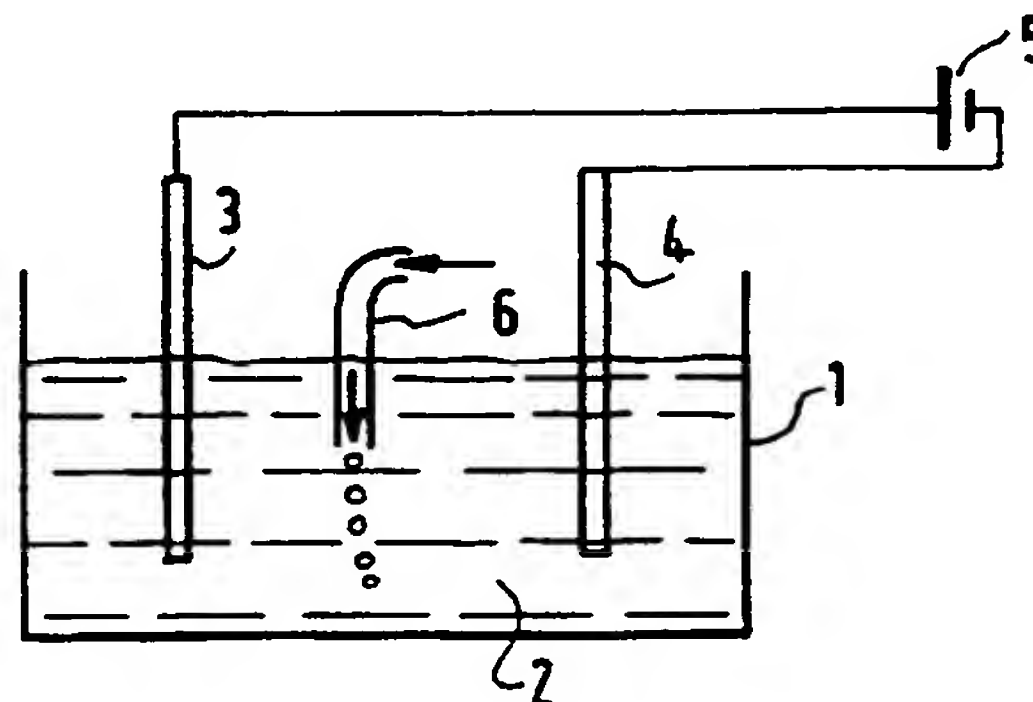
(74) Mandataire : Bouju Derambure (Bugnion) S.A.

(54) Procédé de préparation de complexes organométalliques et leurs applications en tant que médicament et en catalyse chimique.

(57) Procédé de préparation de complexes organométalliques, dans lequel on complexe par un métal un composé organique soluble dans l'eau et présentant une fonction carbonyle.

On obtient lesdits complexes par électrosynthèse en plaçant dans une cuve (1) contenant ledit composé organique une solution (2) dans l'eau, deux électrodes métalliques (3, 4) entre lesquelles on applique une tension électrique, l'anode étant dans le métal à complexer sur le composé organique.

Les complexes obtenus peuvent être utilisés en thérapeutique ou en catalyse chimique.



FR 2 708 002 - A1



BEST AVAILABLE COPY

La présente invention concerne un procédé de préparation de complexes organométalliques.

L'invention vise également l'utilisation des complexes organométalliques obtenus par le procédé ci-dessus, notamment comme médicament ou en catalyse chimique.

L'invention vise ainsi un procédé de préparation de complexes organométalliques, dans lequel on complexe par un métal un composé organique soluble dans l'eau et présentant une fonction carbonyle.

Suivant l'invention, ce procédé est caractérisé en ce qu'on obtient lesdits complexes par électrosynthèse en plaçant dans une cuve contenant ledit composé organique en solution dans l'eau, deux électrodes métalliques entre lesquelles on applique une tension électrique, l'anode étant dans le métal à complexer sur le composé organique.

Ce procédé permet ainsi d'effectuer notamment la complexion d'oses aliphatiques ou hémicycliques, polyoses, co-enzymes, acides aminés, protéines, médiateurs chimiques, neurotransmetteurs, hormones, vitamines, acides nucléiques, oligosaccharides, en présence d'électrodes métalliques.

D'autres particularités et avantages de l'invention apparaîtront encore dans la description ci-après.

Aux dessins annexés donnés à titre d'exemples non limitatifs:

- la figure 1 est une vue en coupe d'une cuve électrolytique pour la mise en oeuvre du procédé selon l'invention;

- les figures 2A à 24 représentent différents composés organiques pouvant être complexés par un métal, conformément au procédé selon l'invention.

La figure 1 représente une cuve 1 renfermant une solution aqueuse 2 d'un composé organique présentant une fonction carbonyle que l'on veut complexer au moyen d'un métal.

Dans cette cuve 1 plongent deux électrodes 3, 4 en métal reliées à une source de courant électrique 5. Parmi ces électrodes, l'anode est réalisée dans le métal à complexer sur le composé organique.

La référence 6 désigne un tube par lequel on envoie dans la

solution 2 un gaz oxydant tel que de l'oxygène.

Les essais ont montré que lorsqu'on applique une tension entre les deux électrodes de la cuve, le métal de l'anode passe en solution et vient se fixer sur le groupement carbonyle du composé organique.

L'invention consiste dans une première version à solubiliser dans de l'eau des sucres (C_6 , C_{12} et C_5) et plus généralement de forme (C_n), mais également des polyoses (C_{ni})_j et à les complexer par voie d'électrosynthèse à des métaux (ou éléments naturels). Les sucres utilisés possèdent une fonction cétone ou site carbonyle ($C = O$). Cette fonction carbonyle, comme dans le fructose, est associée à d'autres groupements alcools ou aldéhydes. Le procédé dans son installation vise à fixer un métal ou plusieurs éléments (Se Zn) par voie électrochimique sur le site carbonyle, aldéhyde et plus rarement sur la fonction alcool. Ce métal ou élément naturel associé à la structure peut posséder des valences supérieures à 1.

Exceptionnellement les éléments monovalents (Na, K, Li) peuvent être associés à des alliages anodiques afin de permettre leur libération dans le milieu aqueux.

D'autres alcalins ou alcalino-terreux Ba, Ca, Sr peuvent être également associés à des alliages anodiques.

Le procédé prévoit, selon les quantités de produits à réaliser, de dimensionner proportionnellement la cuve d'électrolyse, la taille des électrodes et la densité de courant, ainsi que la tension à imposer au milieu d'électrosynthèse.

Les premières expériences ont été réalisées dans des cuves expérimentales de 5 litres de contenance en utilisant le fructose (C_6) de formule brute $C_6H_{12}O_6$ ayant l'une ou l'autre des formules développées représentées sur les figures 2A et 2B.

La tension continue imposée aux bornes varie de 10 à 220 volts et l'intensité peut varier de 0,3 à plusieurs dizaines d'ampères pour des cuves plus volumineuses (dans l'expérience 1 à 3 ampères).

L'écartement des électrodes varie de 0,5 cm à plusieurs centimètres pour une cuve de 5 litres, l'anode est de même nature que le métal à déplacer et à complexer.

Le fructose étant réducteur, nous choisissons des ratios

(sucre/eau) variables ainsi qu'une alimentation extérieure d'oxygène pur ou d'air, quelques litres à la minute, pour éviter que la forme Fe^{+2} (ose) ne prédomine sur la forme Fe^{+3} (ose).

5 La forme Fe^{2+} (ose) est de couleur verte fonçant en fonction de la concentration d'ions Fe^{2+} .

La forme Fe^{3+} (ose) est de couleur rouge vif et fonçant en fonction de la concentration des ions Fe^{3+} .

10 La température du bain doit être maintenue entre 20 et 50°C afin d'éviter une oxydation rapide du complexe formé Fe^{2+} ose ou Fe^{3+} ose. Le bain peut mériter une agitation modérée.

15 La concentration du métal est fonction des critères d'électrolyses imposées et du temps imparti à l'électrosynthèse. Les produits formés sont considérablement stables y compris pour le Fe^{2+} (ose) à condition de le conserver à l'abri de la chaleur et de la lumière vive, une conservation dans des bouteilles ou bonbonnes de verre semble meilleure.

Les concentrations (Fe^{2+} , Fe^{3+}) obtenues varient de quelques mg/L à quelques g/L.

20 Les ratios de sucre/eau sont les suivants:
Pour l'obtention d'un complexe Fe^{2+} (sans O_2 extérieur) 300 g de sucre/1000 g d'eau, ce ratio peut être variable.

25 L'apport en O_2 permet également une meilleure homogénéisation du milieu électrolytique et contrarie la réduction par le sucre. Des expériences complémentaires ont été menées avec d'autres métaux divalents ou trivalents ou tétravalents. Ils forment des complexes stables avec le fructose et généralement avec d'autres oses.

30 Les métaux complexés ont été les suivants:
Cu: 439 mg/L, Zn: 500 mg/L, Co: 90 mg/L, Nr: 80 mg/L, Fe: 1300 mg/L, V: 300 mg/L, Mg: 600 mg/L, Sb: 50 mg/L, Al: 10 mg/L, Ag: 30 mg/L.

Métalloïdes: C, Se, semi-conducteurs: Ge, Si, et lanthanides plus particulièrement:

Tm: 173 mg/L, Lu: 170 mg/L, Yb: 300 mg/L, La: 150 mg/L, Gd: 70 mg/L, Nd: 100 mg/L.

35 Il semble que tous les métaux puissent être complexés à un ose ou un polyose en utilisant le procédé d'électrosynthèse décrit.

Le procédé peut également utiliser des anodes alliées composées d'éléments tels que Na, K, Ca, Ba, Sr, Se.

Cette méthode permet exceptionnellement à ces éléments de participer aux mécanismes de complexion.

5 Le même procédé peut être utilisé pour les semi-conducteurs.

Mécanismes de la complexion (cas du fructose)

Le spectre de rotation-vibration est assimilable à un oscillateur harmonique dont la formule peut se simplifier à:

10

$$\omega_{v,j} = \left(v + \frac{1}{2}\right) K \left(\frac{f}{\mu}\right)^{1/2} + J(J+1) \frac{h}{8\pi^2 I}$$

15

$$K = \frac{h}{2\pi} \quad \text{et} \quad I = \frac{h}{4\pi^2 c \Delta v'}$$

$$\text{et } \Delta v' = \frac{h}{4\pi^2 c I} \quad \text{où } f = 4\pi^2 c^2 \mu v_0'^2$$

20

Pour le spectre absorption-rotation-vibration de la molécule de CO, on trouve:

$$> C = O \quad 1650 - 1750 \text{ cm}^{-1} \quad G = 1 \text{ cm}^{-1}$$

25

Pour C - H 3030 cm⁻¹ (cycle aromatique).

Pour = C - H 3025 cm⁻¹ éthyl.

Pour O - H 3500 - 3700 cm⁻¹ litre

30

Les spectres IR (Infra-Rouge) obtenus et joints en annexe indiquent bien la complexion de Fe³⁺ sur le site carbonyle C = O pour 1660 cm⁻¹ (prévu par le calcul), région pour laquelle l'énergie de substitution est plus faible que sur les dites CH ou OH.

Dans des sucres ne comportant pas de fonctions C = O, les métaux se complexeront sur les fonctions aldéhydes plus rarement sur les fonctions alcool.

35

Le procédé peut également utiliser de l'eau deutérée (D2O) aux fins de préparation de complexes analysables en RMN (résonance

magnétique nucléaire) et agents de contraste.

Le procédé peut également permettre d'utiliser des isotopes radioactifs associés à des oses vecteurs ou magnétotraceurs pharmaceutiques, et également comme marqueurs biologiques (cancérologie, oncologie virale, immunologie).

Le produit obtenu Fe^{3+} (ose de type fructose) ou frutosanate de fer possède des propriétés anti-mitotiques très importantes. Sa cytotoxicité à 100 mg/L de Fe^{+3} testé (in vitro) sur des lignées tumorales A549 (cancer du poumon) MCF7 (777 : cancer du sein) atteste d'activité inhibitrice de la mitose des cellules tumorales.

Le produit obtenu dénommé par nous FLNT4 procède certainement à un mécanisme inhibiteur des polymérases virales des cellules tumorales A549.

L'absorption de ce produit à des doses équivalents de la D.J.A., dose journalière admissible, ne provoque aucun effet secondaire. Ces tests réalisés dans un centre anti-cancer devraient pouvoir être étendus à d'autres lignées cellulaires tumorales.

Le présent procédé permet donc de préparer un complexe doté des propriétés antimitotiques sélectives sur les cellules tumorales avec des effets secondaires quasi nuls.

Les propriétés intéressantes de ce produit pourraient être appliquées à des rétrovirus (HIV, Epstein-Barr) et généralement en immunothérapie, et en chimiothérapie comme adjuvant thérapeutique ou nutritionnel.

Le Fe^{2+} (ose) fait l'objet de la même étude.

Les produits Fe^{2+} (ose) et Fe^{3+} (ose) peuvent être considérés également comme nutriments thérapeutiques de la carence martiale ou anémie ferriprive.

Le produit FLNT4 (ou $\text{Fe}^{2+/3+}$) (fructose) peut également être associé à quelques pour cent de lanthanides également complexées à des oses (Cn) dans les applications cancérologiques ou immuno-thérapeutiques.

Utilisation d'autres sucres et conséquences biologiques

D(+) Ribose, $\text{C}_5 \text{H}_{10} \text{O}_5$

La complexion d'éléments naturels métaux et métalloïdes sur

le ribose, selon les mêmes conditions expérimentales délivre des complexes stables, les sites de chélation du Fe^{3+} ou Fe^{2+} étant les fonctions alcool ou aldéhyde selon les conditions expérimentales. La source des riboses étant les acides nucléiques, leur importance comme éléments de structure du DNA, RNA, ATP, NADP et des flavoprotéines et autres complexes permettent d'élaborer des complexes spécialisés en correspondance avec les problèmes enzyme-métal-substrat, mais également en fonction d'enzymes spécialisées (polymérases, hélicases, ligases et autres).

10 D(+) lyxose ($\text{C}_5 \text{H}_{10} \text{O}_5$) sucre pouvant être complexé avec des éléments naturels, tels que le Mg, Se, Fe ou Zn et Cr ou autres, pourrait convenir dans les thérapeutiques cardiovasculaires (atrophies, scléroses et autres phénomènes dégénératifs du tissu cardiaque). Son emploi en médecine du sport ou pour la femme enceinte pourrait être envisagé.

D(+) mannose ($\text{C}_6 \text{H}_{12} \text{O}_6$)

Sucre de constitution des glycoprotéines (mucoprotéines)

20 liquides biologiques, tissus et membranes cellulaires intervenant dans les phénomènes de reconnaissance moléculaire (antigène)-anticorps). La complexion d'éléments naturels (métaux ou métalloïdes) permettra la mise au point de médicaments "anti-adsorption", notamment inhibiteurs de la dissémination des cellules métastatiques à partir d'une tumeur origine. Ce complexe devrait également permettre la réalisation de thérapeutiques hormonologiques. La configuration des cellules biologiques adopte une enveloppe membranaire de type "osique" ou "sucrée". Les membranes sontensemencées de glycoprotéines, glucides, protéines et lipides. Ces sucres spécialisés permettent d'une part, de reconnaître des entités hostiles ou bénéfiques et de s'y rattacher tant pour les paralyser que pour l'intérêt de l'économie cellulaire. Ces corps peuvent être des précurseurs hormologiques, des prions (ou parties de virus), des cellules, des molécules signaux, des acides aminés, des bactéries, des virus ou rétrovirus, des toxines, des hormones, etc.

30 Certains sucres obtenus par la méthode devraient permettre d'inhiber l'action des lectines de surface des cellules tumorales et éviter la dissémination de ces dernières. La fructosanate de fer décrit, corrobore déjà cette hypothèse.

Les produits issus de la méthode peuvent être associés à des interleukines I, II et cytokines en général, de même qu'ils contribuent à une meilleure connaissance de protéines de communication cellulaire dans l'hypothèse leucocytaire.

5 Le complexe D(+) mannose et fer ou d'autres éléments tels que les lanthanides ou sélénium permettra de concevoir une thérapeutique anti-hémoagglutinante dans les pathologies vasculaires et circulatoires.

10 Cette anti-adsorption hémoagglutinante évite la fixation de bactéries dans les tissus au détriment de l'économie cellulaire.

De même le D(+) mannose ou le fructose complexé à des éléments naturels jouent un rôle important dans les mécanismes lymphocytaires de défense. Les applications de ces produits en immunothérapie est évidente (protection leucocytaire contre l'agression
15 rétrovirale et virale) inhibition des parties GP120 et GP41 (glycoprotéines virales) (virus HIV).

Oligosaccharides:

En général, par le procédé, dans leur forme soluble dans l'eau, ces corps se complexent avec les éléments naturels.

20 La technique d'électrosynthèse peut également s'appliquer aux oligosaccharides simples ou hybrides tels que l'héparine pour former avec cette dernière un complexe nutritionnel du muscle cardiaque et posséder des actions préventives sur la formation des produits de glycosylation terminale (ou produit d'amadori) et permettant d'éviter la
25 formation des bases de SCHIFF dans la pathologie moléculaire athéromateuse.

Disaccharides:

Les disaccharides tels que le maltose, saccharose (ou sucrose), lactose tréhalose, cellobiose se complexent également avec les
30 éléments naturels anodiques.

Polysaccharides:

La complexion de l'amidon de riz ou d'un amidon de type soluble délivre un composé formé d'un métal d'origine anodique et le Polysaccharide.

35 **Protéines:**

Le procédé permet de traiter par complexion in situ de

caséine (et d'un métal anodique Fe, Mg, Zn...) le lait de vache ainsi qu'une protéine d'origine végétale (soja). Les complexes obtenus sont stables au stade ferreux.

5 L'application nutritionnelle du procédé est évidente et compatible avec les installations agro-alimentaires et laitières existantes.

Le procédé permet également la formation de dérivés du lait (yaourt, fromages, beurres...) sans déstabiliser la complexion obtenue avec le métal ou élément choisi.

Complexions des protéines:

10 Les protéines, en particulier les flavoprotéines, métallobiflavoprotéines, de par leurs liaisons peptidiques comportant le groupe carboxyle CO, permettent la formation de complexes stables formés de métaux anodiques.

15 Les métaux ou éléments choisis se fixant sur les groupements C = O et la liaison disulfure n'étant pas modifiée par la complexion, le procédé peut être appliqué aux noyaux hème (myoglobine et hémoglobine).

20 Le procédé est intéressant en ce sens qu'il pourrait permettre de traiter l'hémoglobine humaine in situ (réservoir extra-corporel de transfusion muni du procédé).

Le procédé est également intéressant en ce sens qu'il peut permettre une compatibilité Rhésus dans les actes transfusionnels.

25 Ce procédé s'applique aux carences martiales graves ou accidentelles et à la restauration des défauts de la synthèse protéique (également le traitement pour les protéines mutantes méthémoglobinémies) et maladie moléculaire à conséquence falciforme pour les globules rouges. Le couplage de l'enrichissement nécessite un contrôle de la structure dimensionnelle de la protéine et de son poids, différentes méthodes peuvent être utilisées à cet effet (spectroscopie IR, 30 X, masse) électrophorèse.

Complexion du système cyclique porphyrine de la chlorophylle:

35 La disposition centrale du magnésium (Mg) permet d'envisager une substitution nucléophile de l'atome de Mg par un atome de fer (Fe) ou d'autres éléments (Cu, Zn...).

Par ailleurs d'autres modifications de la structure obtenue et

notamment pour le groupement (phytyl $C_{20}H_{39}O_2C(CH_2)_2$) permet la complexion d'une structure très voisine du système cyclique porphyrine de l'hémine.

On peut considérer cette substitution analogue à celle rencontrée dans les structures polaires d'hétérocycliques pentagonaux des bases pyrroliques. Cette opération ouvre la voie à l'obtention d'un composé de substitution de l'hème humaine.

Dans l'expérience menée, nous traitons une chlorophylle soluble de type sodique (chlorophylline Na - Cu).

10 **Complexion des enzymes et coenzymes:**

On peut également complexer les enzymes avec le procédé. Plusieurs coenzymes et composés analogues sont dérivés de l'A.M.P. adénosine-mono-phosphate.

La complexion du d-ribose déjà réalisée avec un nombre important d'éléments anodiques permet de comprendre l'étendue du procédé tant au domaine catalytique biotechnologique que microbiologique. Enzymes et co-enzymes pouvant être complexées (liste non limitative).

Oxydoréductases, transférases, acyltrans-férases, transaminases, hydrolases, ligases, protéinases, lyases, aldéhydes-lyases, isomérases, DNA hélicases, nucléases, kinases, DNA polymérases, RNA primases, DNA topoisomérases, enzymes de restriction, polymérases virales ou rétrovirales, primases virales ou rétrovirales...).

25 Co-enzyme A et (acétyl coenzyme A).

(Voir formule développée sur la figure 3).

L'importance biologique de ce produit intermédiaire du métabolisme général (cycle de l'acide citrique) permet de réaliser des complexions anodiques tant sur l'ensemble acétyl CoA que sur le produit CoA en raison des fonctions carbonyles présentes dans les groupements acétyl et CoA.

La complexion acétyl CoA et CoA avec des éléments divalents tels que Mg, Fe, Zn permet de corriger des dysfonctionnements du cycle de l'acide citrique, de même qu'améliorer les mécanismes de phosphorylation oxydative NADH et $FADH_2$.

35 $NAD^{+} \rightarrow NADH$ (nicotinimide H)

FAD \rightarrow FADH₂ (flavine adénine H₂)

On peut également complexer l'Ubiquinone Q(r) (r = nombre d'unités isoprenoïdes qui varie de 6 à 10).

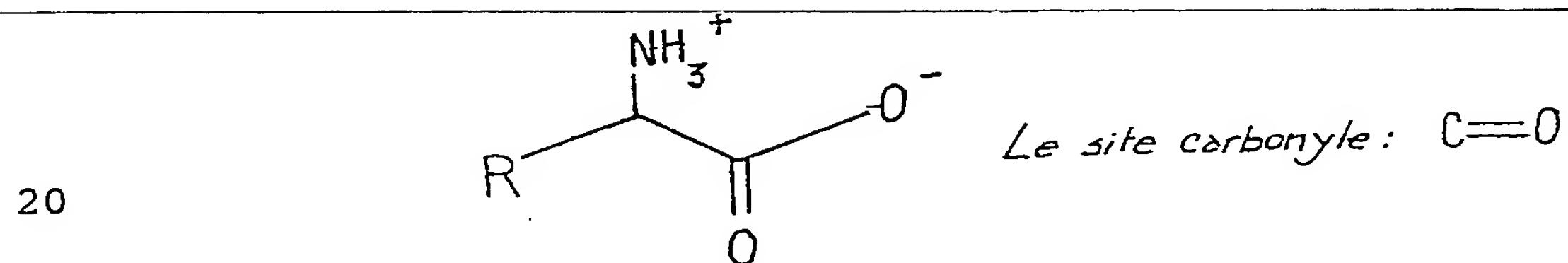
La complexion avec des métaux trivalents d'origine anodique Al³⁺ mais également Ln³⁺ (lanthanides) et Fe³⁺, permet la synthèse de composés compétents dans les mécanismes de membranes soumis tant à dysfonctionner, qu'à des agressions virales ou rétrovirales, de par des propriétés sélectives antimitotiques. Les applications de ces composés en chimiothérapie et immunothérapie sont certaines.

Complexion des acides aminés:

Le procédé permet la complexion d'acides aminés présentant la fonction CO₂H ou COOH avec des métaux ou éléments d'origine anodique.

Les acides aminés contiennent au moins deux groupements acides faiblement ionisables un COO⁻ et NH³⁺.

La représentation de la complexion peut être la suivante:



Le site carbonyle C = O étant le lieu de la fixation du métal d'origine anodique:

Le complexe obtenu avec l'acide glutamique indique la généralisation du procédé dans les complexions amino-acides. La complexion de l'urée CO (NH₂)₂ par les métaux délivre un exemple simple et de portée générale du procédé (spectres d'absorption IR).

On peut également complexer grâce au procédé selon l'invention, les acides gras saturés et insaturés (acide α -linoléique ou arachidonique) ainsi que les glycérols, triacylglycérols et les phospholipides.

Complexions peptidiques:

Généralement un peptide se compose de deux résidus d'acides aminés ou plus, liés entre eux par des liaisons peptidiques.

35 Représentation de la structure du glutathion (- glutamyl - cystéinyl - glycine) (voir formule développée sur la figure 4) qui est un

tripeptide important dans la synthèse hormonologique et enzymologique (synthèses de l'insuline et des enzymes).

Sites de complexion des métaux anodiques:

5 La fixation d'un complexe anodique fer-sélénium au glutathion ou à l'enzyme glutathion peroxydase, permet d'obtenir une complexion immunoprotectrice de l'action des radicaux libres sur la destruction des protéines membranaires de reconnaissance antigène - anticorps.

10 La synergie de ces corps obtenus ci-dessus avec la vitamine E (tocophérol) ou un complexe de métal anodique avec la vitamine E, délivre un complément actif au plan auto-immun.

La vitamine E sous sa forme soluble délivre un complexe avec différents métaux: avec le fer anodique, elle forme un composé ferreux Fe^{2+} qui, sous l'effet d'une oxydation peut se transformer en Fe^{3+} .

La concentration obtenue est de 923 mg/l.

Hormones:

Insuline: la méthode de complexion de métaux d'origine anodique s'applique à l'insuline.

20 Les éléments les plus intéressants semblent être le Zn, Cr, Co, Ni, Mg et les lanthanides. L'insuline possède en effet un groupement terminal - COOH permettant la complexion. La complexion peut également être appliquée aux mécanismes d'activation de la proinsuline. Les produits de la complexion obtenus peuvent être appliqués en diabétologie.

25 L'association médicamenteuse de la fructosanate de Zn et de la complexion (insuline Zn) et autres éléments, permet une meilleure restauration de l'activité hormonologique. Ces produits permettent de stimuler la synthèse enzymatique de la phosphofructokinase et la pyruvate kinase.

Glucagon:

Le polypeptide glucagon formé de 29 acides aminés peut être complexé par la méthode en raison de la présence de sites COOH.

Stéroïdes:

35 Le cortisol peut être complexé par le procédé en raison de la présence de 2 sites carbonyles $\text{C} = \text{O}$ (voir figure 5).

La testostérone peut être complexée par le procédé en raison de la présence d'un site carbonyle CO (voir figure 6).

Tyroxine:

La thyroxine possédant un groupement carboxylique COOH permet la complexion par le procédé (voir figure 7).

Les médiateurs chimiques locaux:

Prostaglandines E2: (voir figure 8)

La présence d'un groupement carbonyle C et de la fonction CO₂H dans la prostaglandine permet la complexion par le procédé.

Neurotransmetteurs: voir figure 9)

Vitamines:

La vitamine E en (α tocophérol) (voir figure 10).

La complexion avec le Fe²⁺ d'origine anodique dans des solutions (forme vitamine E soluble) titrée de 1 à 20 g/litre d'eau, délivre un composé Fe²⁺ vert-bleu qui peut être transformé en Fe³⁺. La réaction doit être thermiquement contrôlée et réalisée à l'abri de la lumière.

La complexion avec un sélénium d'origine anodique (alliage Fe-Se) permet l'obtention d'un composé immédiatement utile dans les mécanismes glutathion peroxydase. Les complexes obtenus tant avec le sélénium (2+) que les lanthanides ou le fer sont utilisables dans l'immunothérapie ou chimiothérapie.

La vitamine K en naphtoquinones substituées, (R) et principalement la phyloquinone (vitamine K1), de par la présence de 2 groupements carbonyles permettent la complexion avec des métaux d'origine anodique (voir figures 11 et 12).

La vitamine K3 ou ménadione de par la présence des deux groupements carbonyles Co permet également une complexion. La vitamine K1, phytonadione, méphytone ou pyloquinone (voir figure 13).

La vitamine K2 ou ménaquinone -avec n = 6,7 ou 9- (voir figure 14) de par la présence de 2 groupements carbonyles Co permet la complexion avec des métaux d'origine anodique.

L'emploi des produits de complexion précités dans les thérapeutiques hépato-cardiosvasculaires et dans les syndromes de la malabsorption des graines est certaine; de même que les complexes obtenus peuvent servir d'antitode aux anticoagulants tels que les 4 hydroxycoumarines.

Les complexes peuvent également contribuer au maintien des taux normaux des facteurs II, VII, IX, et X de la coagulation sanguine.

La vitamine D

5 La vitamine C (acide ascorbique) (voir figure 15).

La présence d'un groupement carbonyle $C = O$ et d'une liaison oxygène portée en C1, C4 permet la complexion de composés formés d'éléments d'origine anodique.

10 La complexion de l'acide ascorbique avec le cuivre et le Fe d'origine anodique délivre un composé intermédiaire dans les mécanismes de dégradation oxydative - le composé obtenu utilise la forme Fe^{3+} avec une concentration de 25 mg/L (condition expérimentale 0,1 à 1 g d'acide ascorbique par litre).

15 Oxydation de p-hydroxylphénylpyruvate homo-générisate et tyrosine homogénisate dioxigénase.

Les produits de la complexion peuvent contribuer dans les thérapeutiques martiales à titre curatif ou préventif de même que dans les mécanismes hormonologiques du cortex surrénalien.

La vitamine A

20 La complexion de l'acide rétinoïque (voir figure 16) est possible en raison de la présence du site aldéhyde.

La vitamine B2 (riboflavine) (voir figure 17)

25 La présence de 2 groupements carbonyles CO sur l'hétérocyle - 3 amide permet la complexion avec les métaux d'origine anodique en l'absence de lumière.

La vitamine B6

30 La forme pyridoxal (voir figure 18) de l'ensemble naturel de la vitamine B6 permet la complexion avec des métaux d'origine anodique en raison d'un groupement carbonyle C présent dans la forme aldéhyde du pyridoxal.

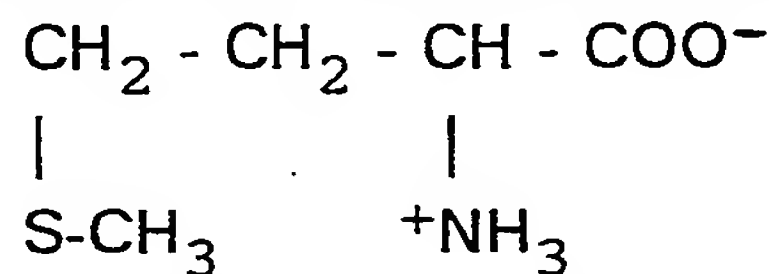
Les complexes obtenus favorisent la formation du composé pyridoxal phosphate en présence de l'enzyme pyridoxal kinase; ces composés étant indispensables dans les mécanismes coenzymatiques et dans les réactions de transamination de décarboxylation.

35 La vitamine B12

La présence de 7 groupements carbonyles $C = O$ dans la

cobalamine permet la complexion supplémentaire d'atomes de cobalt ou exceptionnellement la substitution nucléophile de l'atome central de cobalt par un métal d'origine anodique.

Les composés obtenus sont applicables dans les désordres neurologiques secondaires (déficience en cobalamine) induite par une déficience primaire en méthionine ($L\alpha$).



Cet acide aminé, à son tour, peut être complexé par le procédé.

Esters:

Acide acétylsalicylique (aspirine) (voir figure 19).

La présence d'un groupement carbonyle CO permet la complexion avec des métaux ou métalloïdes d'origine anodique.

L'expérience peut être conduite avec précaution (élévation thermique du bain d'électrosynthèse) avec des quantités de 1 à plusieurs grammes/litre d'acide acétylsalicylique.

Le produit obtenu avec le fer anodique est dans la forme stable Fe^{3+} .

Les applications des complexes sont nombreuses tant dans la protection vasculaire que membranaire cellulaire mais également comme promoteurs de réactions dans la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines.

Antibiotiques:

La streptomycine (voir figure 20) dérivée d'un trisaccharide, possédant une fonction aldéhyde CHO avec le groupement carbonyle $\text{C} = \text{O}$ permet la complexion avec les éléments naturels d'origine anodique.

Le chloramphénicol (voir figure 21)

La présence d'un groupement carbonyle $\text{C} = \text{O}$ permet la complexion avec des métaux d'origine anodique.

Novobiocine (voir figure 22)

La présence d'un groupement carbonyle et d'une liaison peptidique [CONH] sur un hétérocycle du type représenté sur la figure 22 permet une bonne complexion de la novobiocine avec des éléments

naturels d'origine anodique.

La tétracycline (voir figure 23)

La présence de 3 groupements carbonyles permet une très bonne complexion avec les éléments naturels d'origine anodique.

5 **La pénicilline** (voir figure 24)

La pénicilline est un exemple de substance peptidique possédant deux groupements carbonyles permettant une complexion avec des métaux ou éléments d'origine anodique.

10 La gramicidine S et l'oxytocine possédant également plusieurs groupements carbonyles permettent la complexion à l'aide du procédé.

L'érythromycine et la rifamycine peuvent également permettre la complexion avec le procédé.

15 **Conséquences biotiques et thérapeutiques des complexions formées**

Les antibiotiques considérés comme des inhibiteurs spécifiques provoquent des effets secondaires, certains malades sont intolérants à ces molécules.

20 L'érythromycine, la tétracycline, le chloramptenicol, la rifamycine agissant comme inhibiteurs de la RNA synthétase, tout en bloquant les mitoses des agents bactériens ou viraux, provoquent des effets secondaires et peuvent abaisser les défenses immunitaires lorsqu'ils sont administrés de manière intensive. La complexion avec le procédé permet de libérer dans le milieu protéique et enzymatique les
25 métaux et éléments naturels déplétés par la réaction antibiotique.

Catalyse industrielle:

Complexion des cétones sur les sites $C = O$.

Certains cétones aliphatiques ou aromatiques sont complexées par le procédé.

30 Les éléments naturels (métaux et métalloïdes) peuvent se substituer à l'oxygène du groupement $C = O$.

1. Acétone $CH_3-CO-CH_3$

2. Ethyl méthyl cétone $CH_3-CO-C_2H_5$

3. Cyclohexanone

35 4. Quinone

La proportion de cétones dans le milieu d'électrosynthèse

est fonction de la solubilité réciproque (eau-cétones).

Des expériences de complexions peuvent être menées à partir d'un mélange de 5 à 20% de cétones.

5 Les cétones concernés par le procédé sont les cétones aliphatiques, alicycliques, aromatiques ou mixtes.

Cétone aliphatique

R-C-R (RCOR)

"

O

10

Cétone aromatique

Ar-C-Ar (ArCOAr)

"

O

Cétone mixte

15

Ar-C-R (ArCOR)

"

O

Cétone alicyclique $(CH_2)_n C = O$

Complexion des aldéhydes:

20

De formation générale R-C-H, les aldéhydes

"

O

forment des complexes stables avec le procédé.

25 Les ratios milieux aqueux et aldéhydes sont dépendants de la conductibilité des aldéhydes et de leur miscibilité à l'eau.

Complexion des acides carboxyliques:

De formation générale avec la présence d'un

R-C-O-H

"

30

O

site carbonyle $C = O$, les acides carboxyliques forment des complexes avec le procédé.

Avec l'acide gluconique, nous obtenons des concentrations supérieures à 1800 mg/L.

35

Complexion des esters:

De formule générale C-O-C, avec la présence

"

O

5 groupement carbonyle C = O, les esters forment des complexes avec le procédé.

Complexion des anhydrides:

De formule générale

R-C-O-C-R

10

" "

O O

avec la présence de plusieurs groupements carbonyles C = O, les anhydrides forment des complexes avec le procédé.

Complexion des halogénures d'acides:

15

De formule générale -C-X

"

O

avec la présence d'un groupement carbonyle C = O, les halogénures d'acides forment des complexes avec le procédé.

20

Complexion avec les amides:

De formule générale -C-N

"

O

25 avec la présence d'un groupement carbonyle CO, les amides forment des complexes avec le procédé.

Magnétotraceurs pharmaceutiques - marqueurs isotopiques:

30 Par adjonction d'isotopes dans des électrodes du même métal, il est possible de fixer des éléments isotopiques sur des complexes organiques.

Le procédé permet de complexer aisément des éléments isotopiques aux fins d'études pharmacologiques, pharmacodynamiques.

35 L'application du procédé est de portée générale et s'adresse tant à la médecine préventive que curative. Le procédé permet de réaliser des magnétotraceurs pharmaceutiques à base de métaux de transition et des lanthanides utiles dans les explorations imageries nucléaires RMN.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de complexes organométalliques, dans lequel on complexe par un métal un composé organique soluble dans l'eau et présentant une fonction carbonyle, caractérisé en ce qu'on obtient lesdits complexes par électrosynthèse en plaçant dans une cuve contenant ledit composé organique une solution dans l'eau, deux électrodes métalliques entre lesquelles on applique une tension électrique, l'anode étant dans le métal à complexer sur le composé organique.
2. Procédé conforme à la revendication 1, caractérisé en ce qu'on applique entre les deux électrodes une tension continue comprise entre 10 et 220 volts et un courant compris entre 0,3 et plusieurs dizaines d'ampères.
3. Procédé conforme à la revendication 1, caractérisé en ce que le composé organique est un sucre.
4. Procédé conforme à la revendication 1, caractérisé en ce que le composé organique est un oligosaccharide.
5. Procédé conforme à la revendication 1, caractérisé en ce que le composé organique est un disaccharide ou un polysaccharide.
6. Procédé conforme à la revendication 1, caractérisé en ce que le composé organique est une enzyme ou coenzyme.
7. Procédé conforme à la revendication 1, caractérisé en ce que le composé organique est une protéine, une peptide ou un acide aminé.
8. Procédé conforme à la revendication 1, caractérisé en ce que le composé organique est une hormone.
9. Procédé conforme à la revendication 1, caractérisé en ce que le composé organique est un stéroïde.
10. Procédé conforme à la revendication 1, caractérisé en ce que le composé organique est une prostaglandine.
11. Procédé conforme à la revendication 1, caractérisé en ce que le composé organique est un neurotransmetteur tel que le glycine, l'acide aminobutyrique, ou l'acétyl choline.
12. Procédé conforme à la revendication 1, caractérisé en ce que le composé organique est une vitamine.
13. Procédé conforme à la revendication 1, caractérisé en ce

que ledit composé organique est un ester.

14. Procédé conforme à la revendication 1, caractérisé en ce que ledit composé organique est un antibiotique.

5 15. Utilisation du composé organométallique obtenu selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 en tant que médicament.

16. Utilisation du composé organométallique obtenu selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 en tant que catalyse chimique.

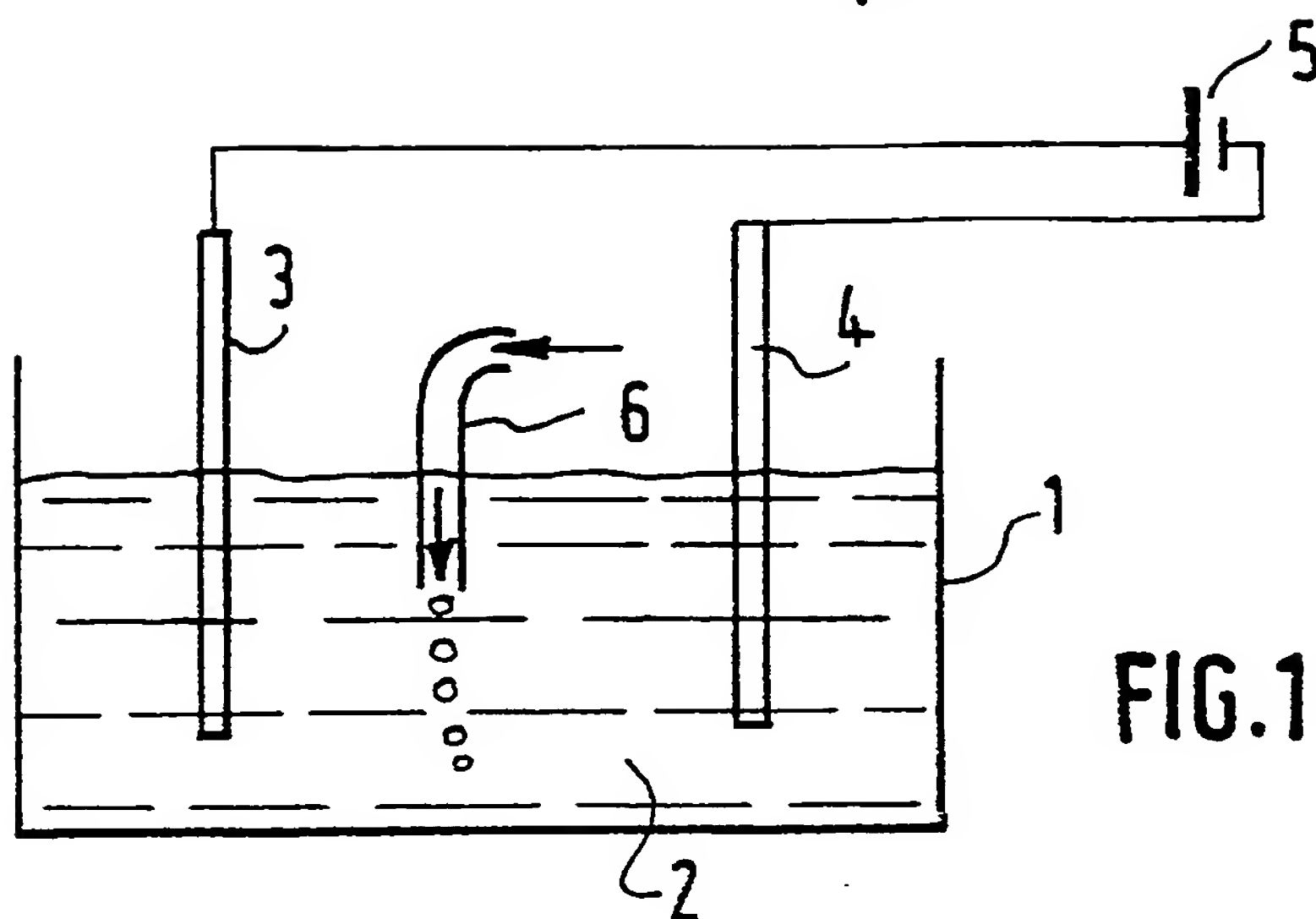


FIG. 1

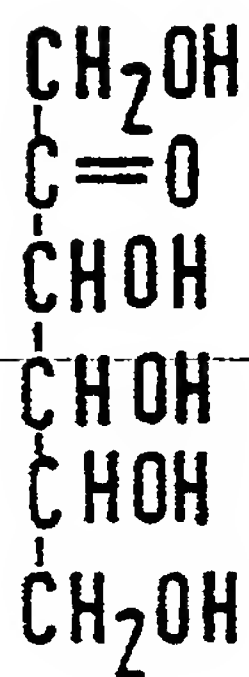


FIG. 2A

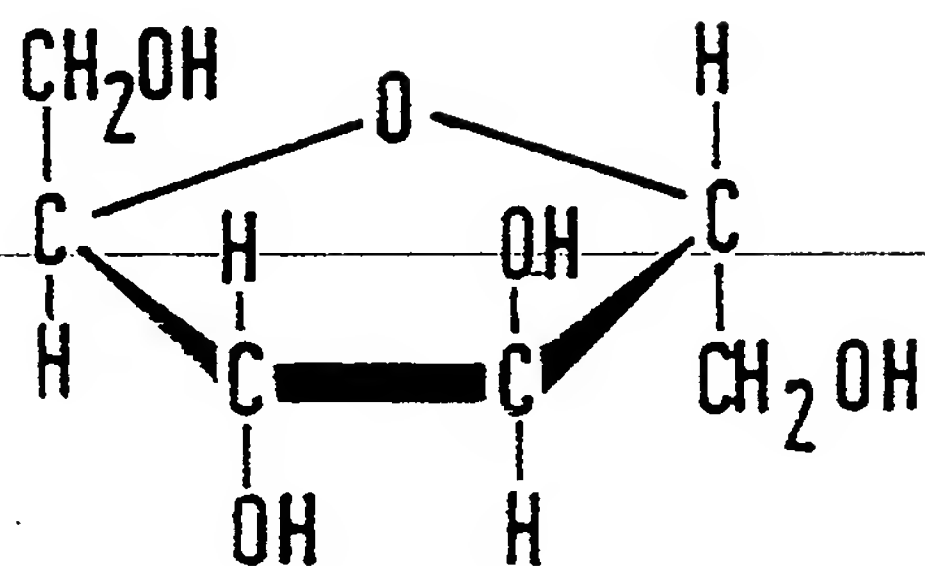


FIG. 2B

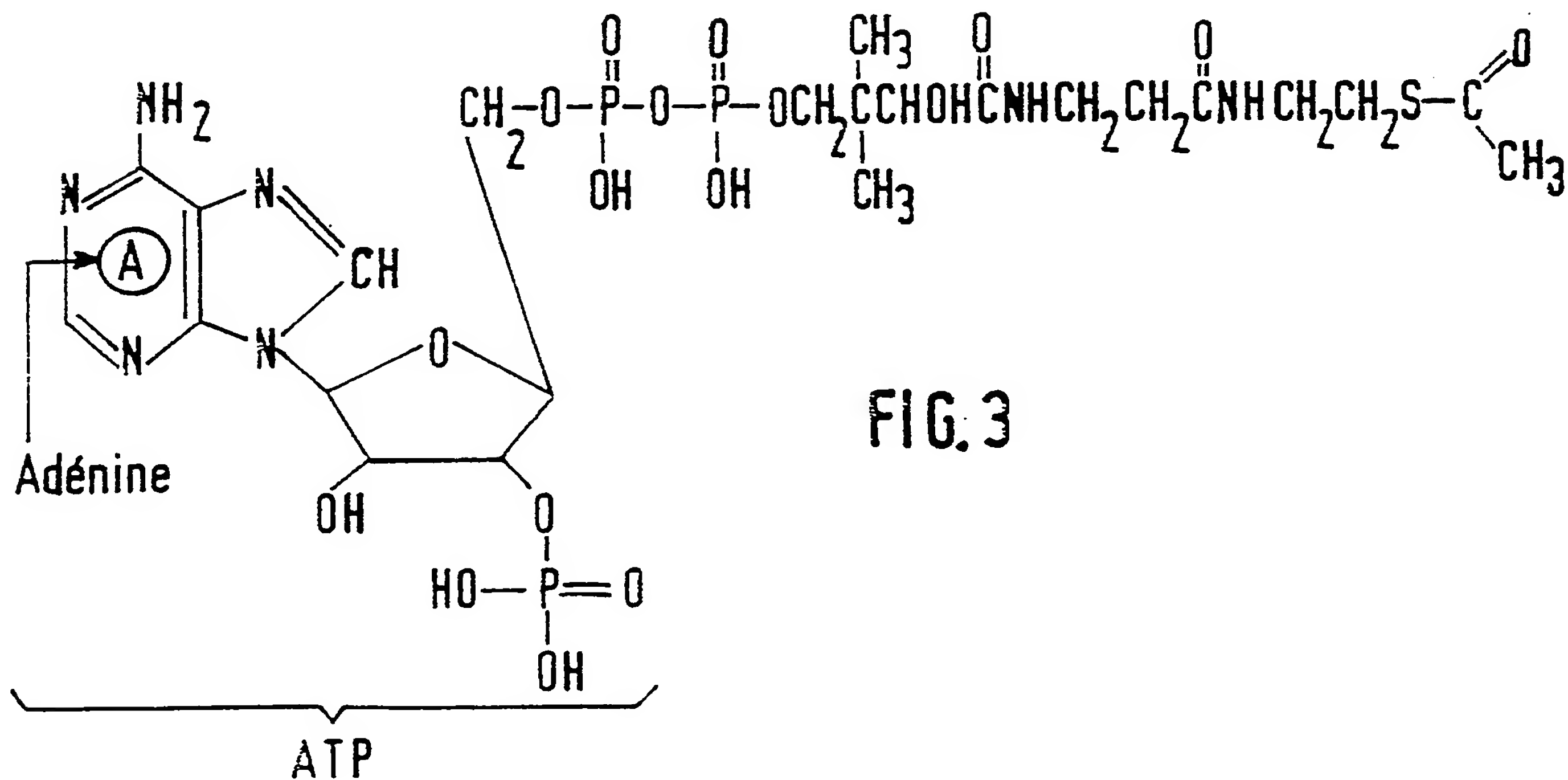


FIG. 3

2/7

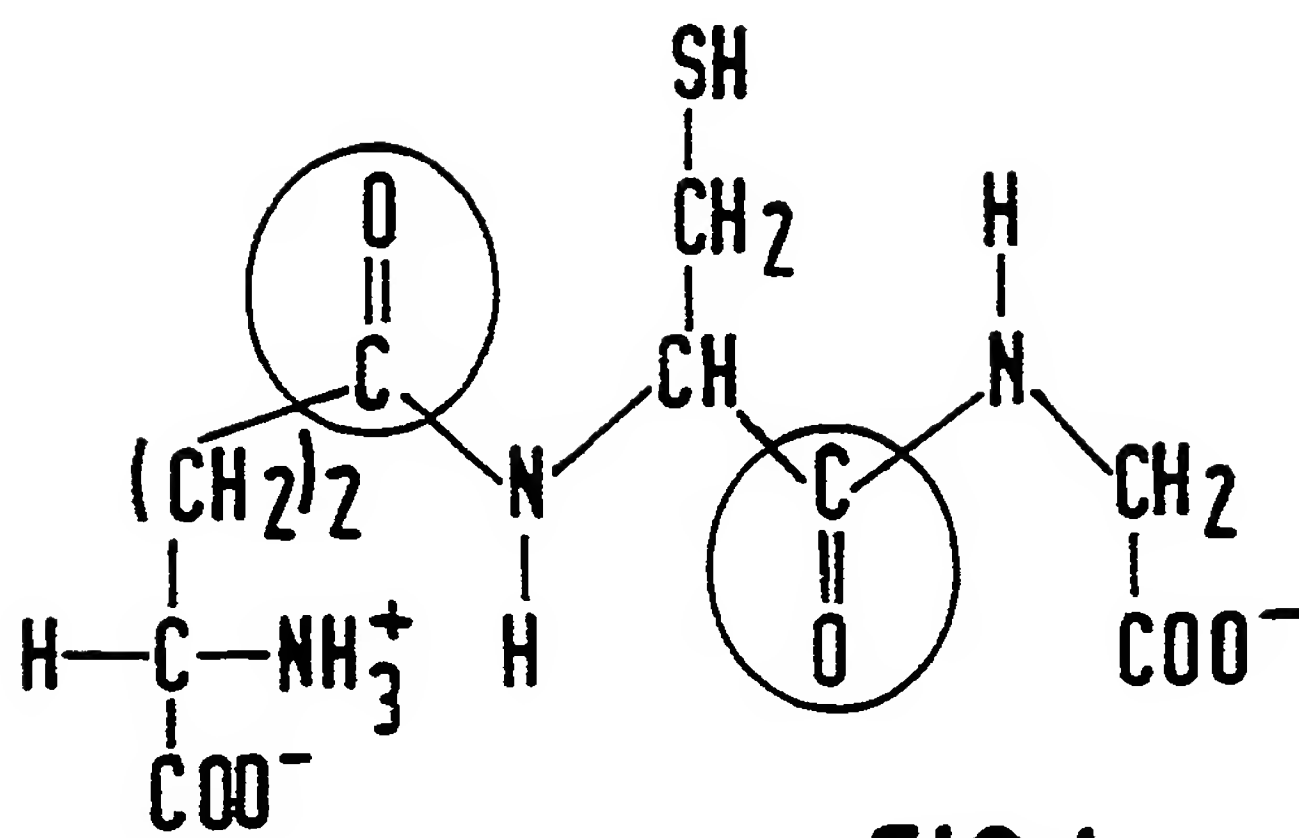


FIG.4

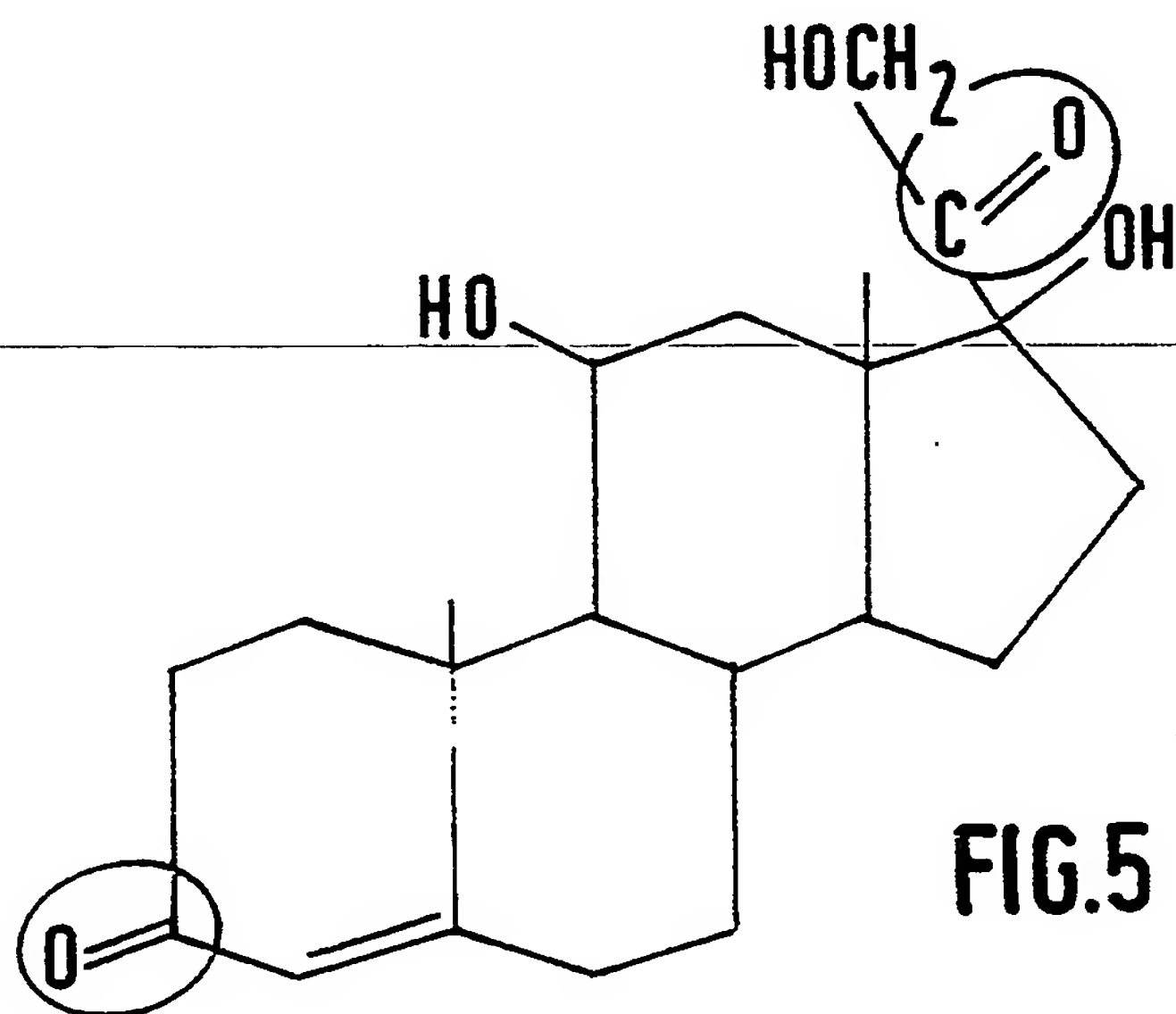


FIG.5

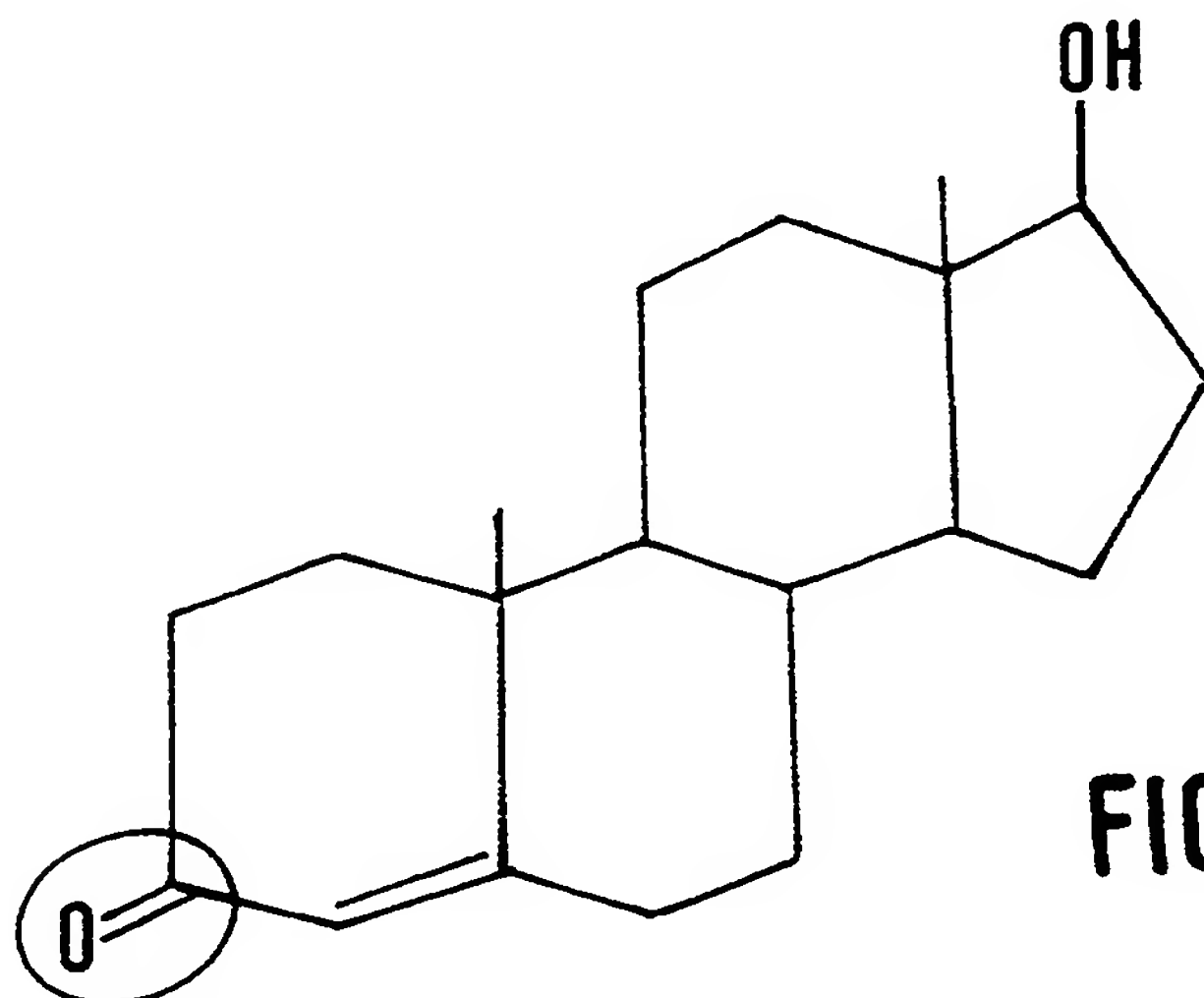


FIG.6

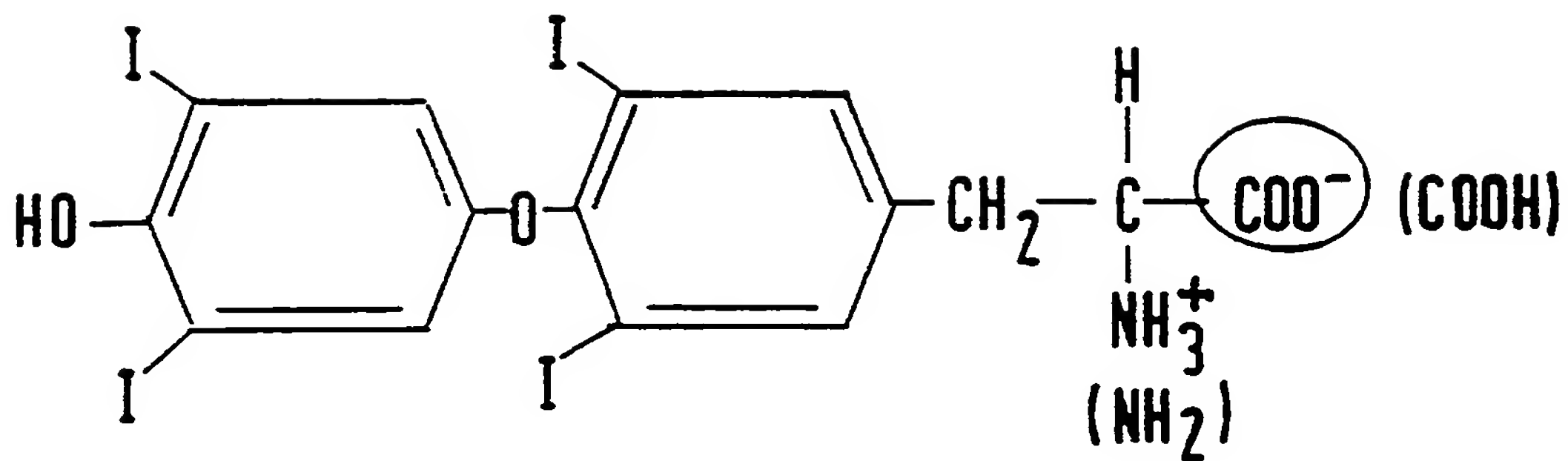


FIG.7

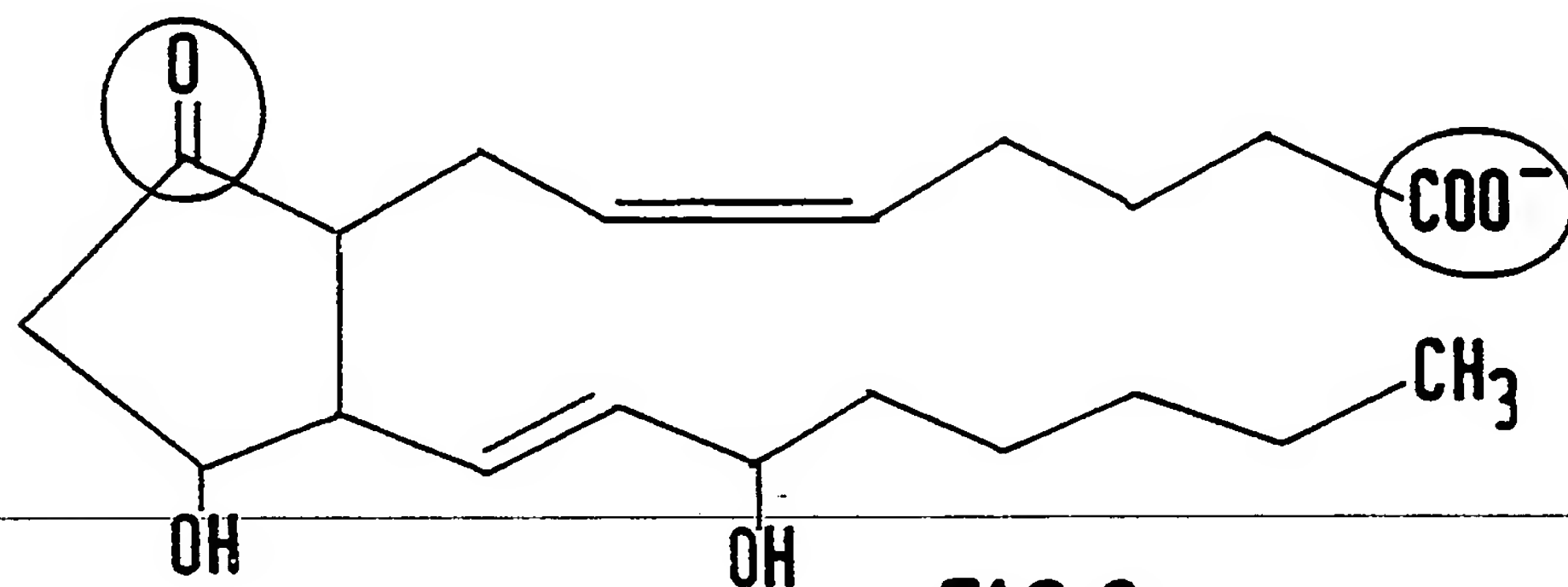


FIG.8

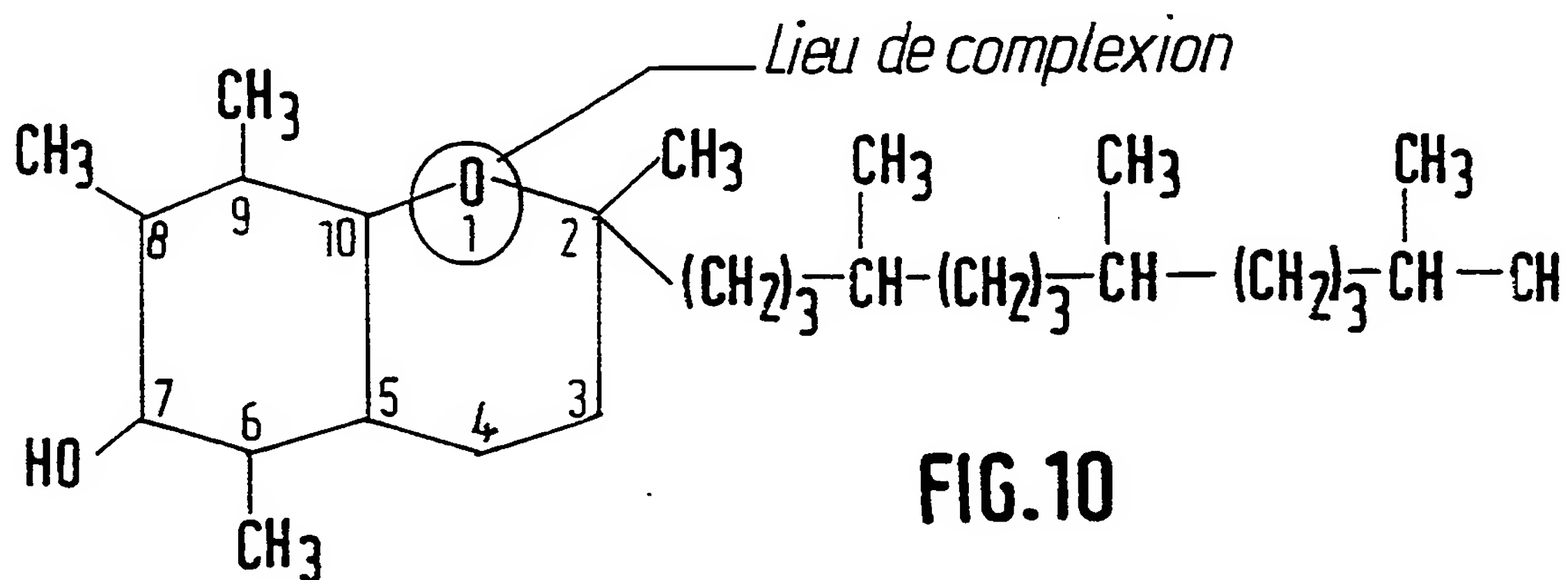
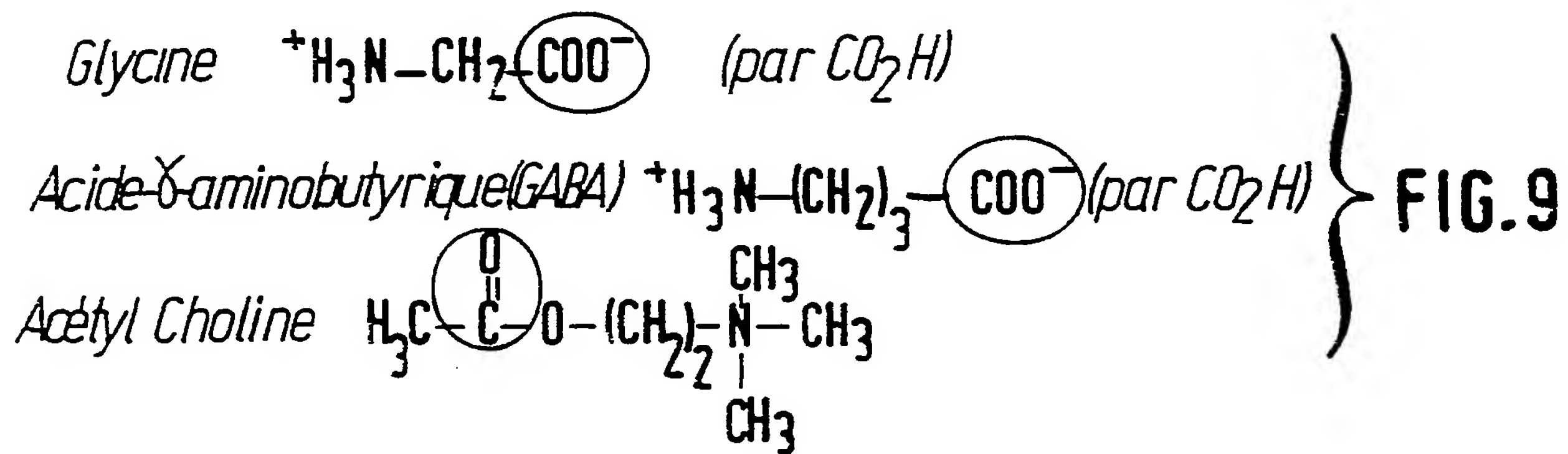


FIG.10

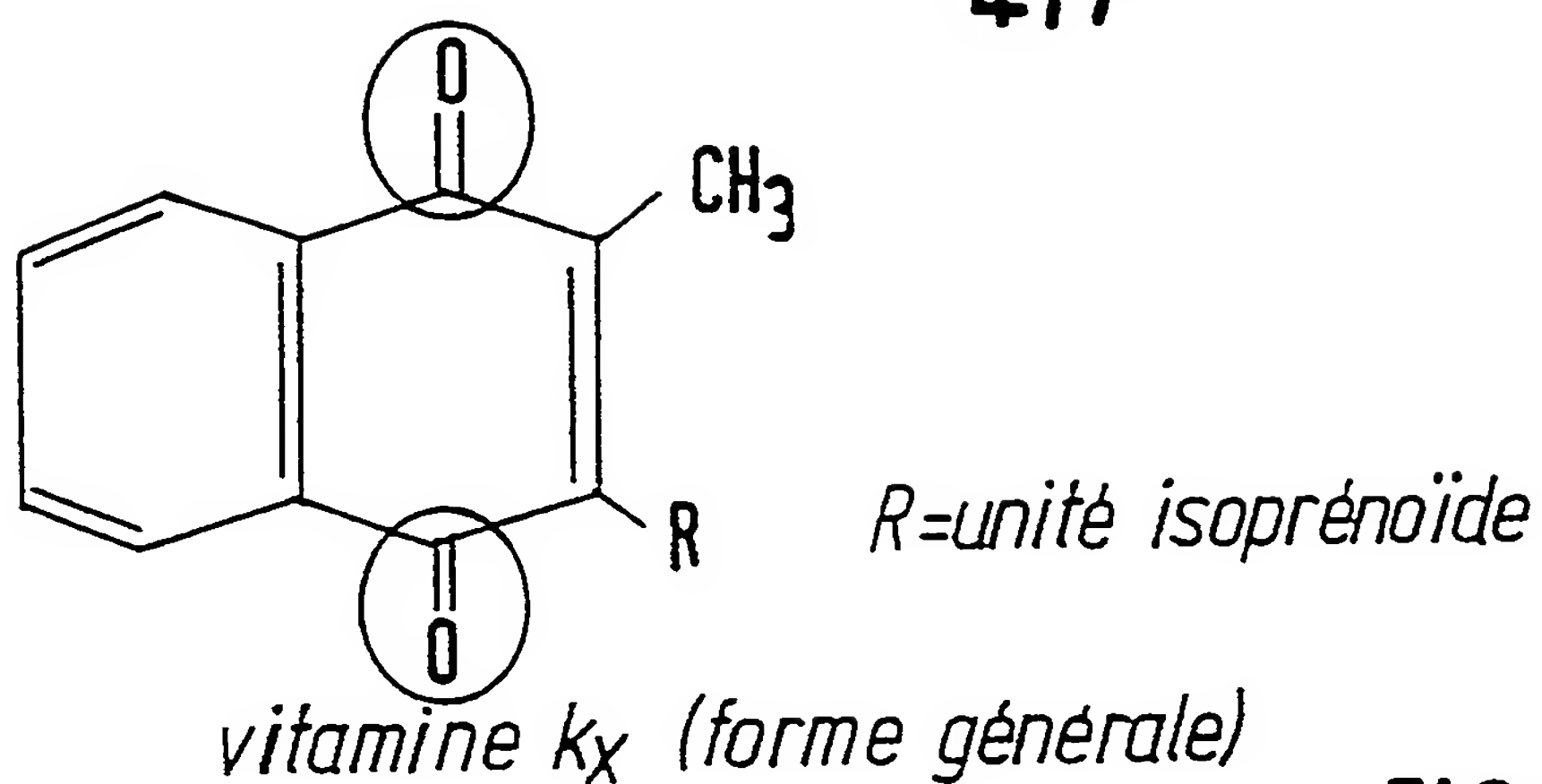


FIG.11

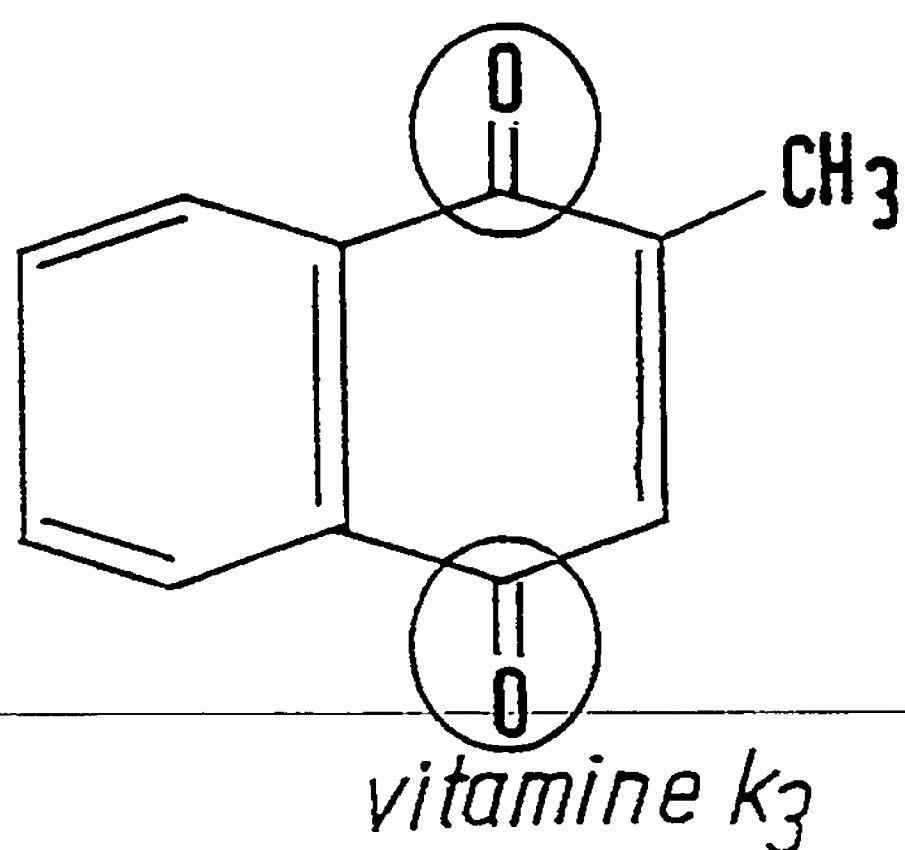


FIG.12

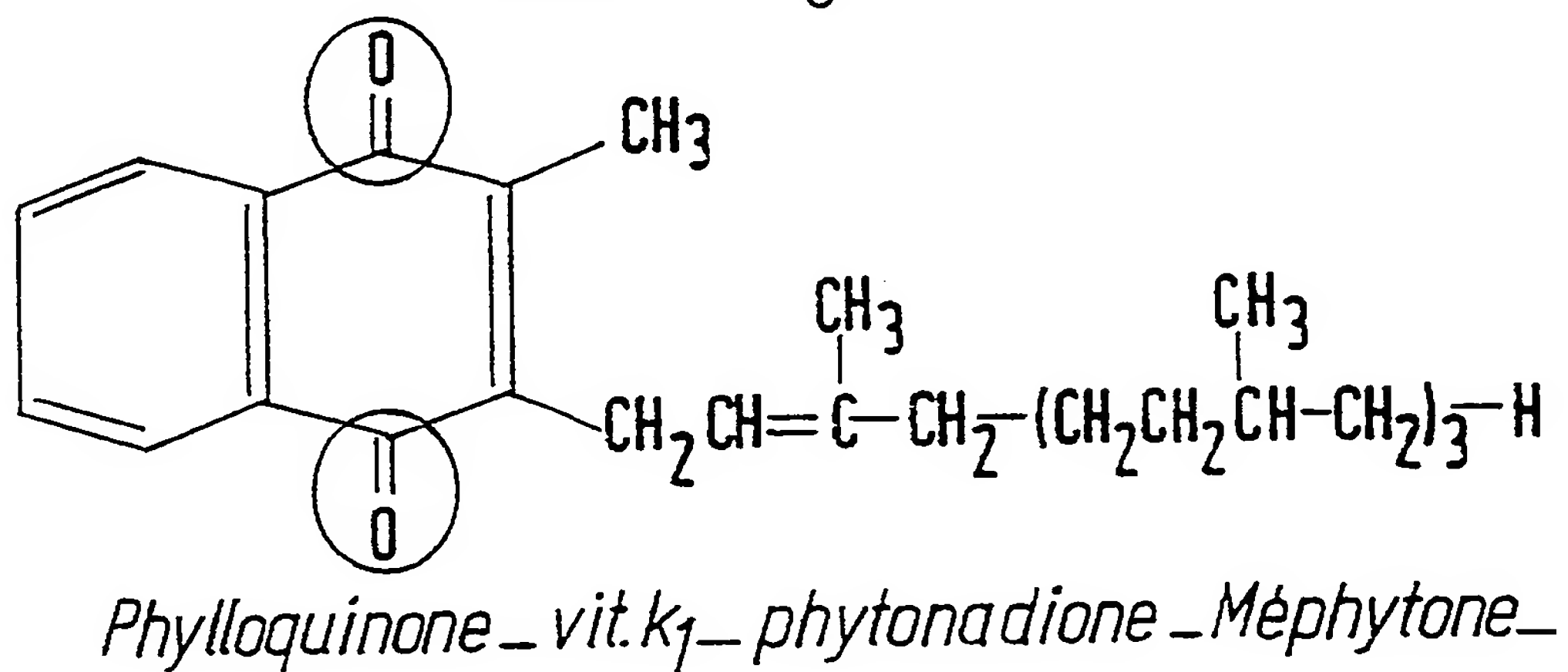


FIG.13

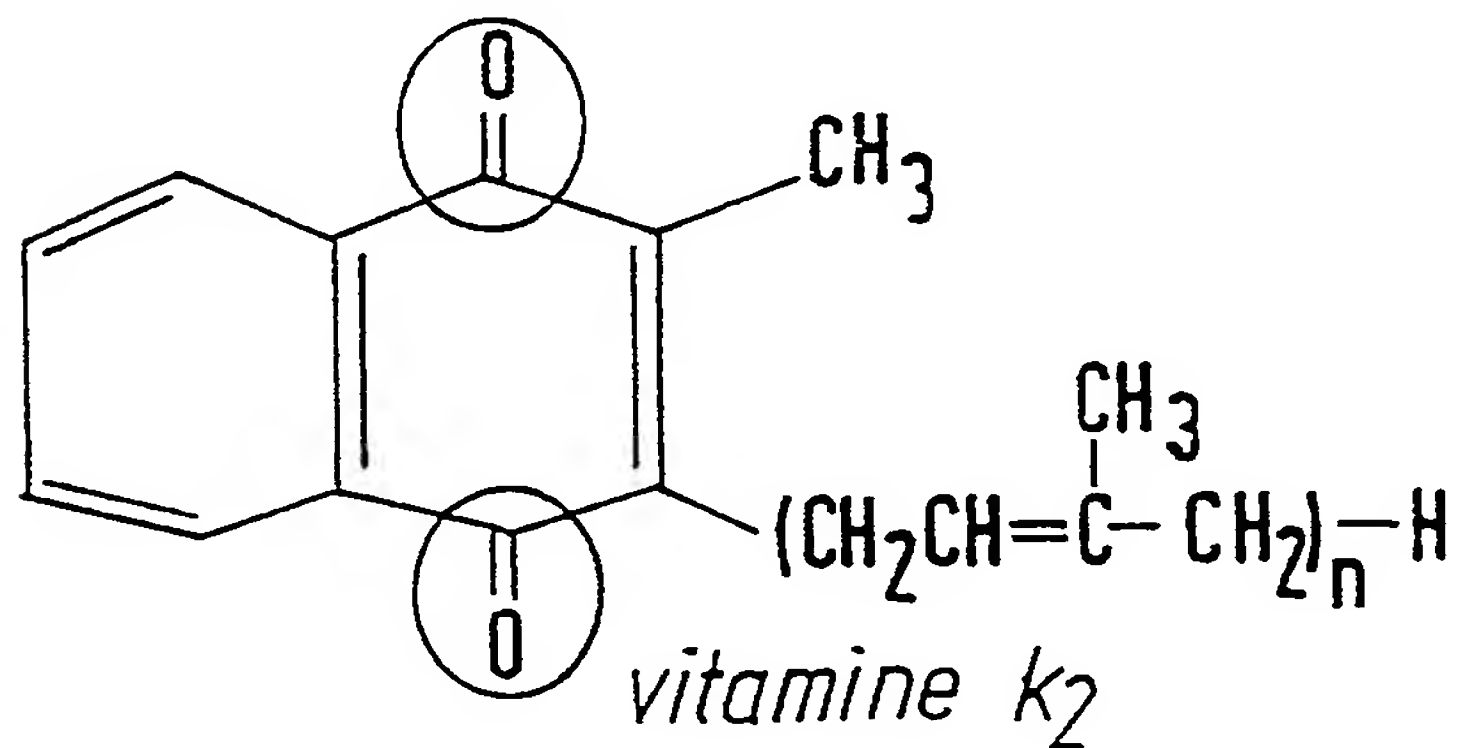


FIG.14

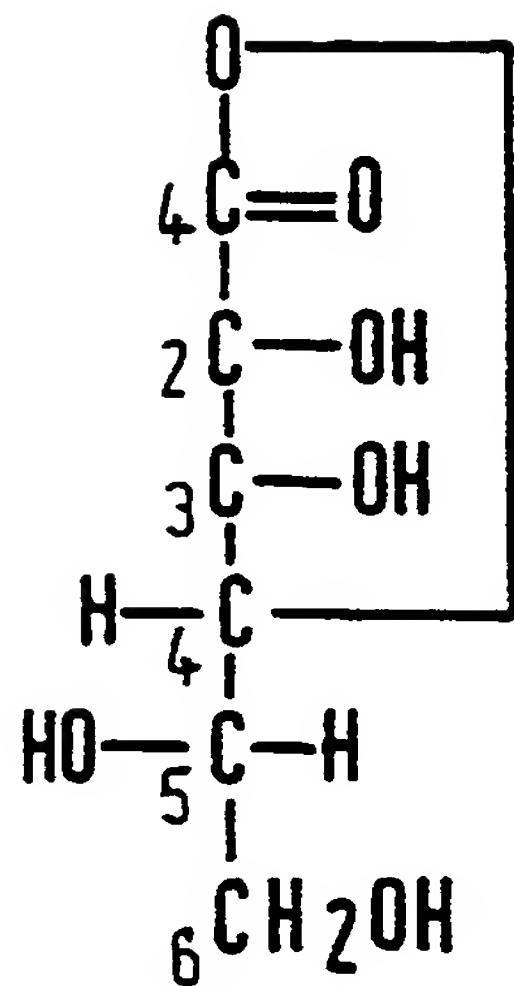


FIG.15

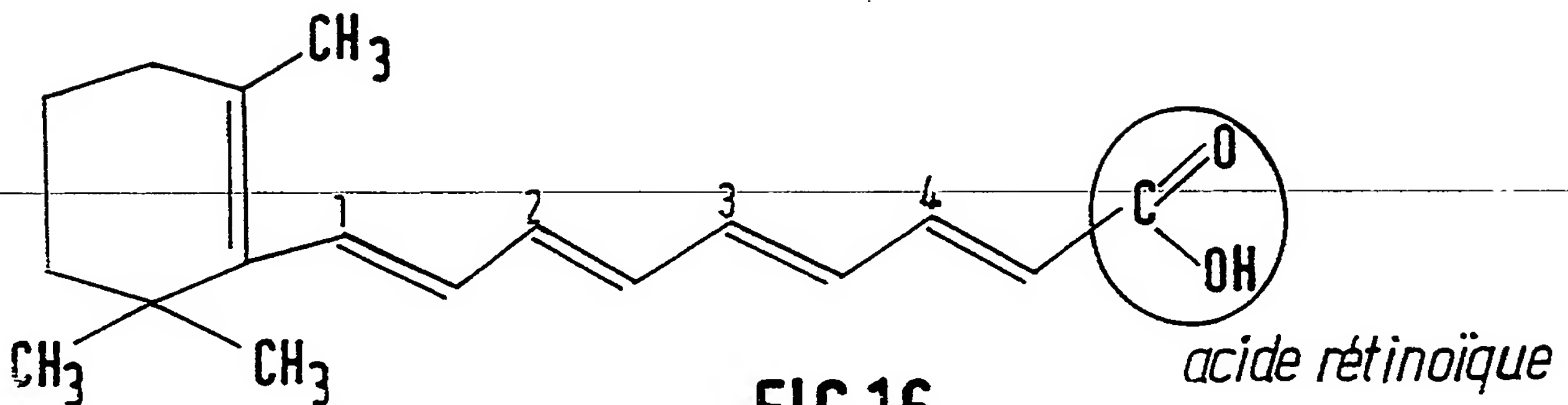


FIG.16

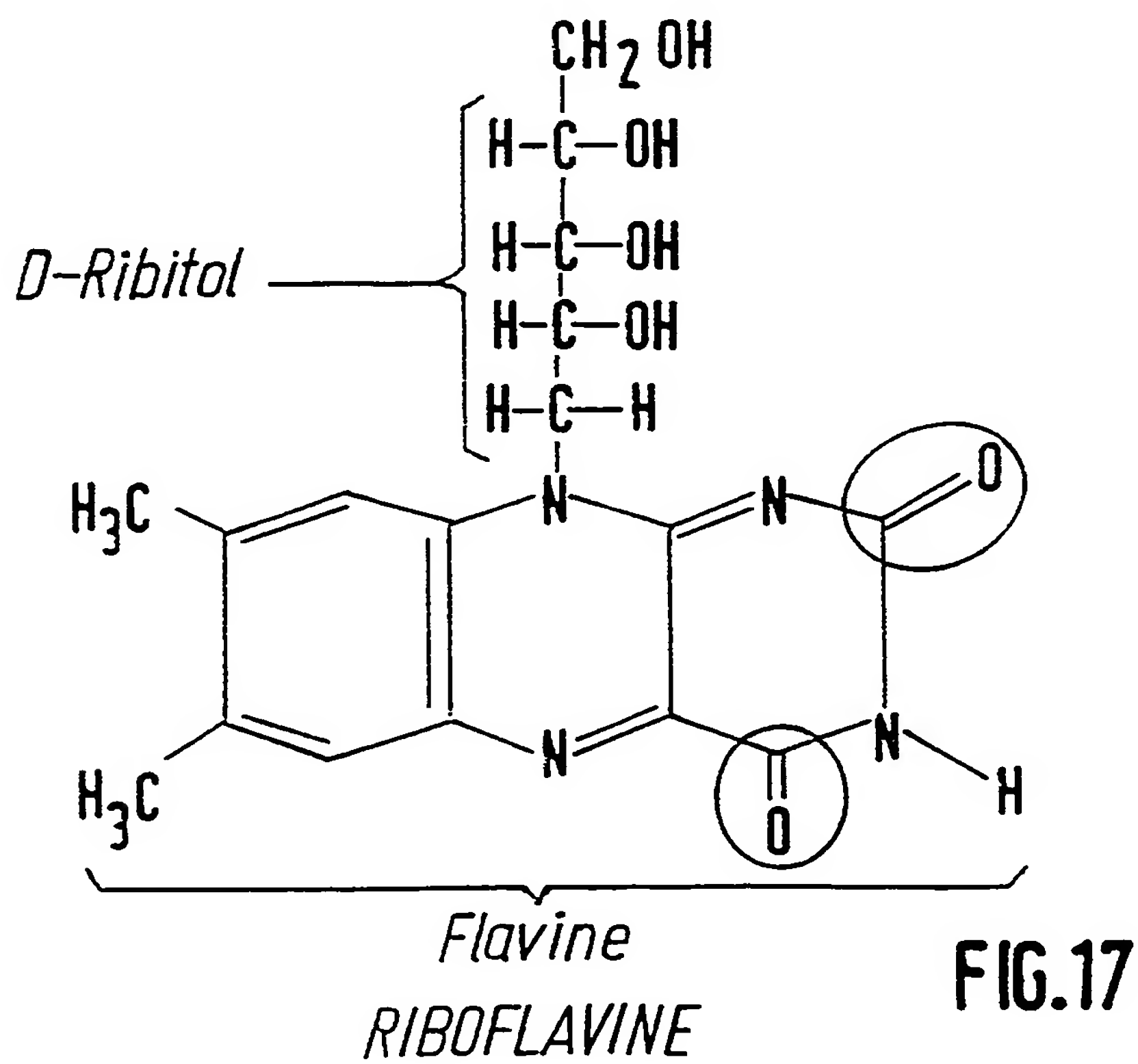


FIG.17

6/7

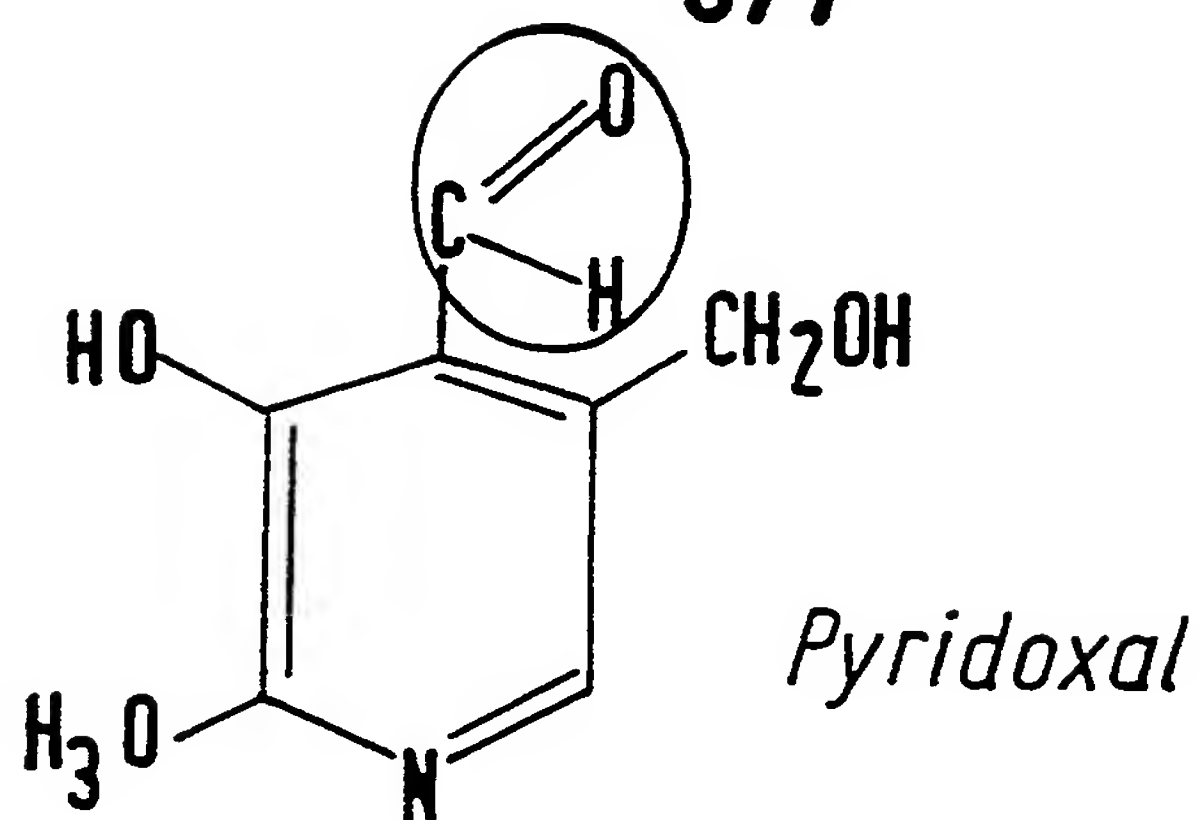


FIG.18

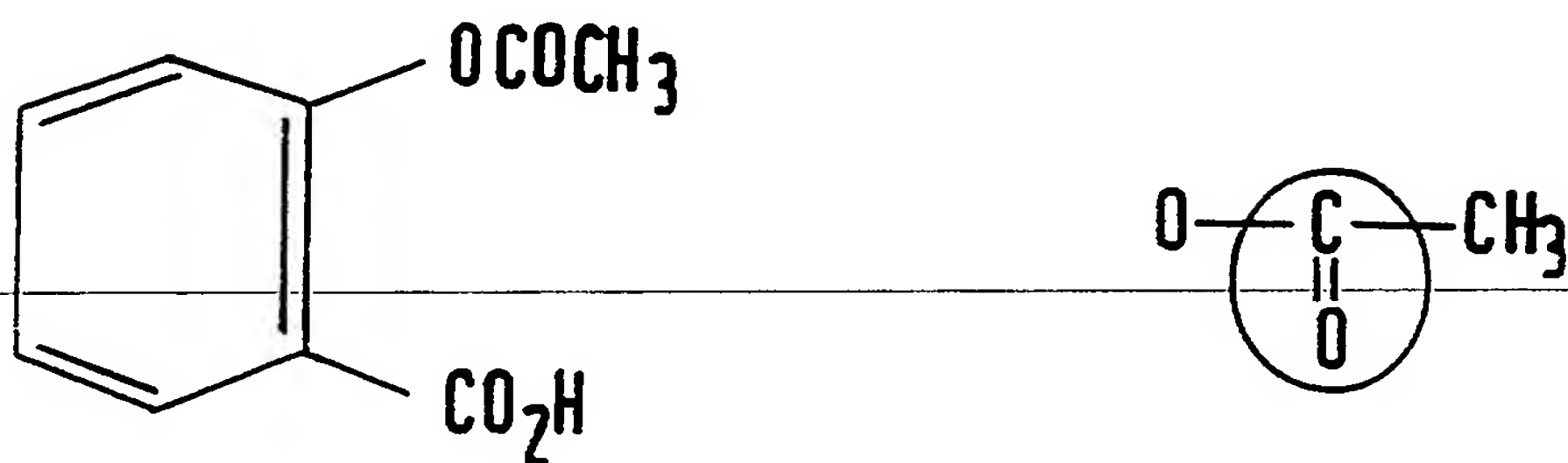


FIG.19

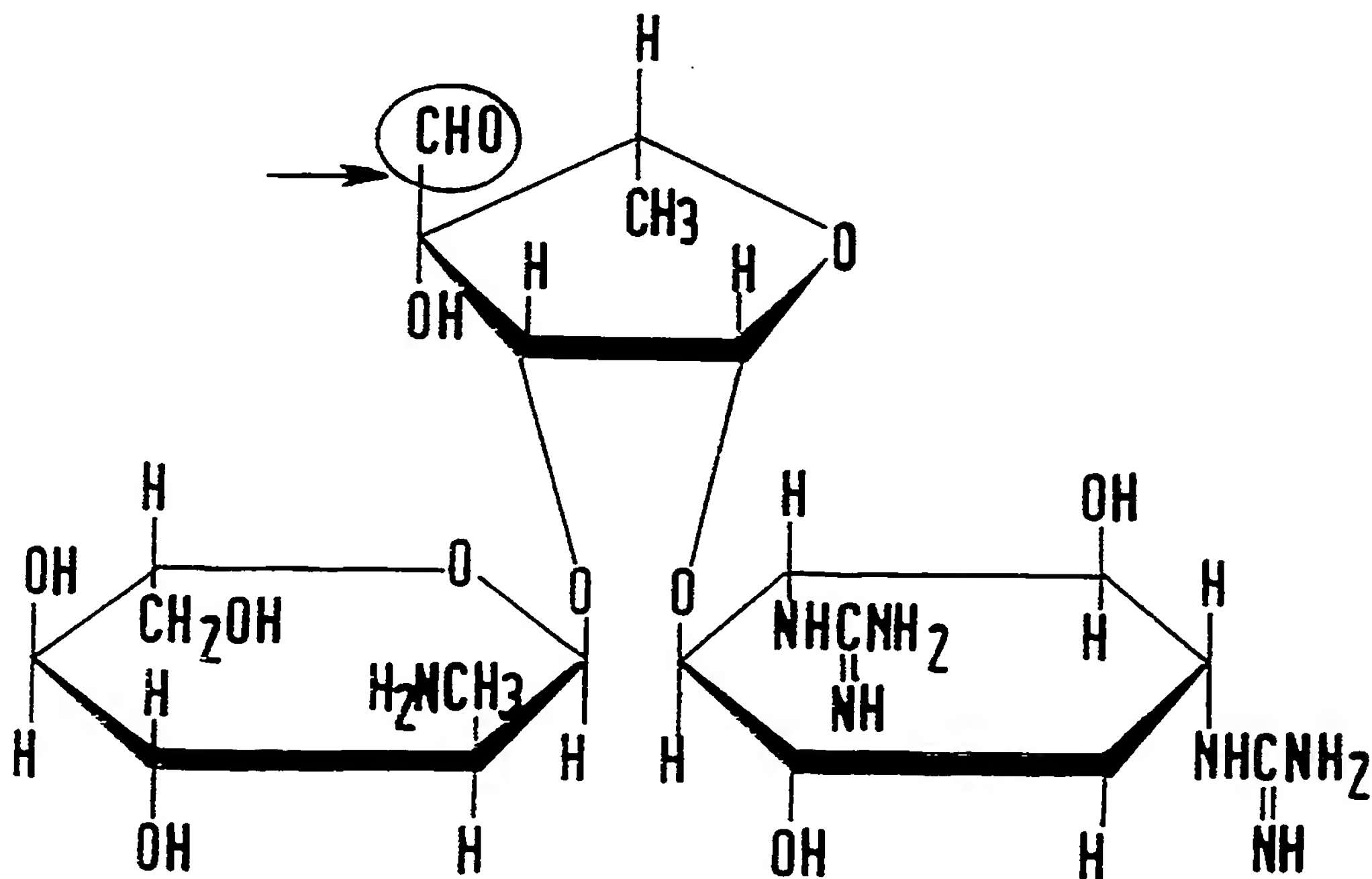


FIG.20

7/7

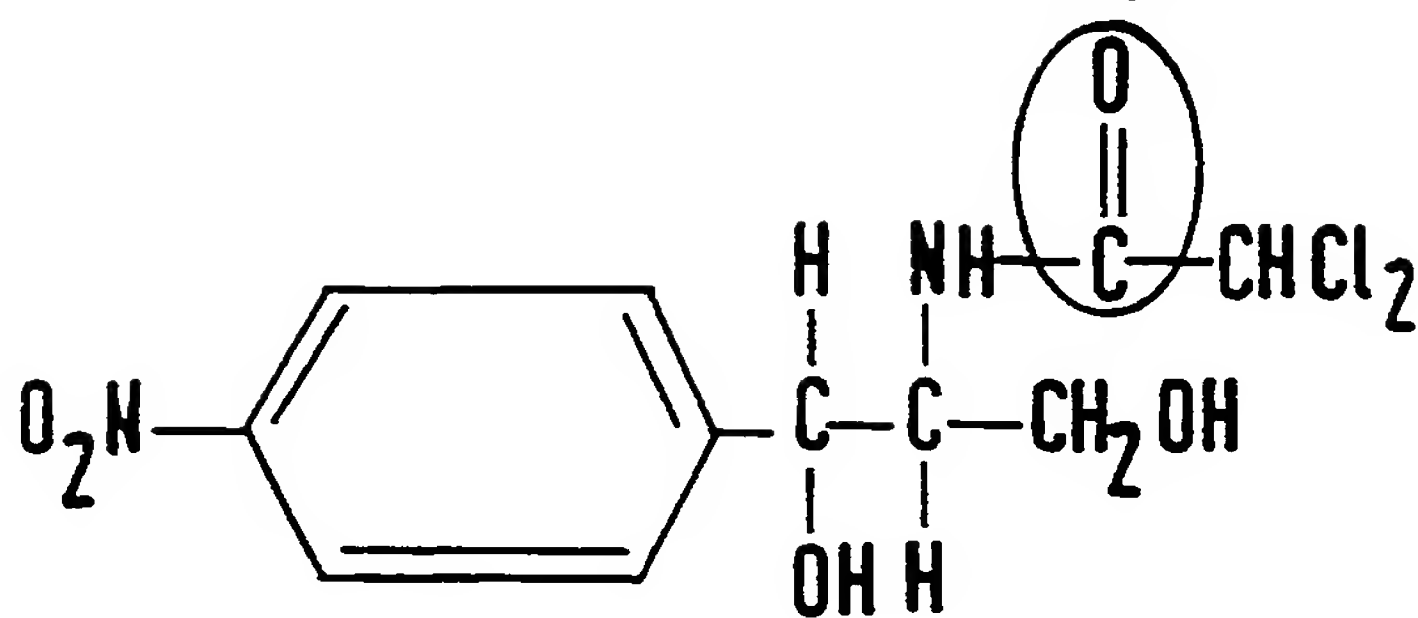


FIG.21

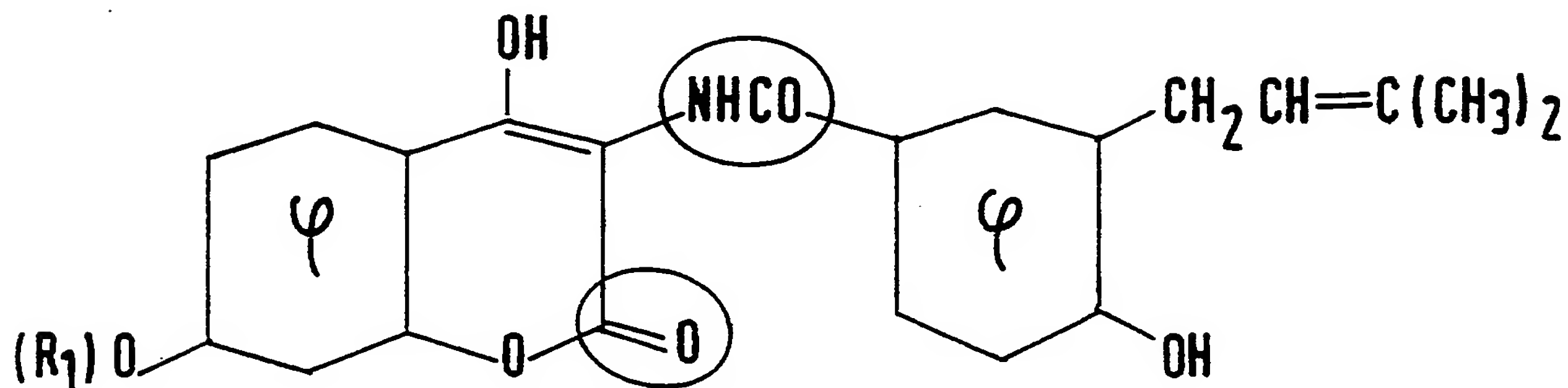


FIG.22

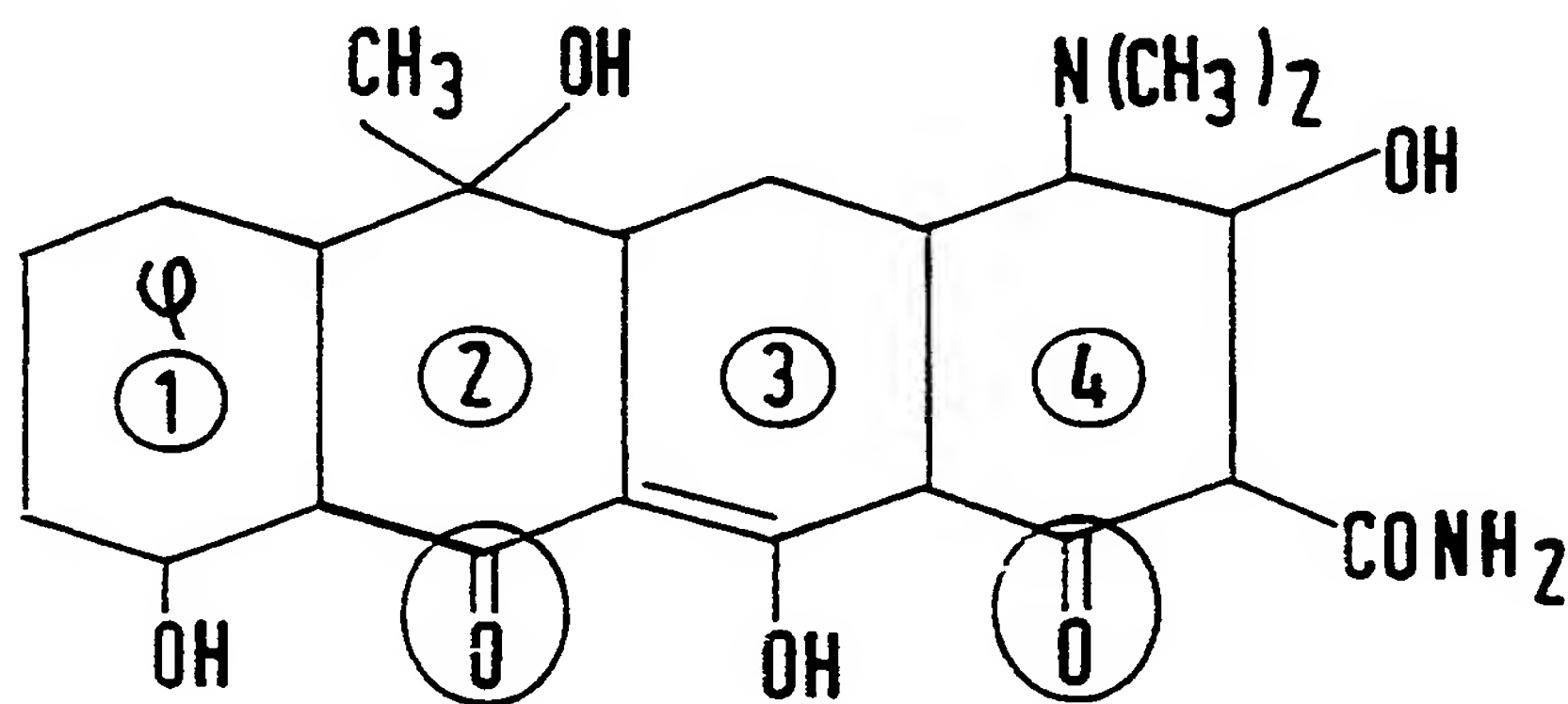
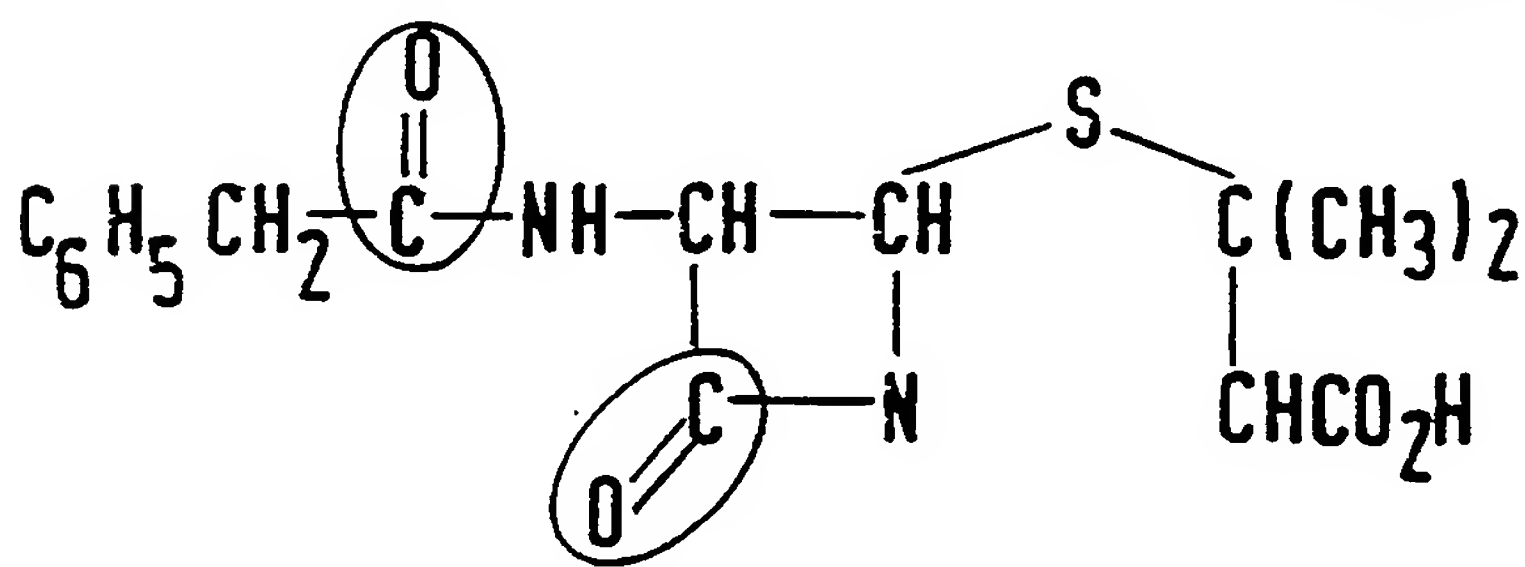


FIG.23



Penicilline

FIG.24

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	FR-A-2 384 863 (KOLLMORGEN TECHNOLOGIES CORPORATION)	1,2
Y	* page 1, ligne 1 - page 4, ligne 24; revendications 1,6-10,12,15,17,19; exemple 1 * * revendications 20,24,26 * ---	3-5
Y	FR-A-2 311 110 (M. & T. CHEMICALS INC.) * page 1, ligne 1 - page 4, ligne 6 * * page 9, ligne 33 - page 10, ligne 25; revendications 110,15 - 18; exemples 1-13 * ---	3-5
X	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 86-004049 & JP-A-60 230 991 (SUZUKI M) * abrégé * ---	1,3-7, 12,13,15
X	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 83-56962K & JP-A-58 073 780 (TERAO N) * abrégé * ---	1,2,15
X	WO-A-86 05415 (SOCIETE CHIMIQUE DES CHARBONAGES S.A.) * abrégé * ---	16
X	US-A-4 312 719 (W. LEMOYNE ET AL.) * le document en entier * ---	1,2
X	EP-A-0 130 250 (MANCHEM LTD) * page 7, ligne 1 - page 8, ligne 9 * -----	1
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
18 Mars 1994		Fischer, W
<div>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</div> <div><div>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</div><div>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</div></div>		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.